

Reference (5)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-192591
(P2003-192591A)

(43) 公開日 平成15年7月9日 (2003.7.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース (参考)
A 6 1 K 31/426		A 6 1 K 31/426	4 C 0 3 3
31/427		31/427	4 C 0 6 3
31/4439		31/4439	4 C 0 8 6
31/4725		31/4725	
31/498		31/498	
審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 72 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-396157(P2001-396157)

(22) 出願日 平成13年12月27日 (2001. 12. 27)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 藤原 範雄

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

(72) 発明者 藤田 一司

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

(74) 代理人 100121588

弁理士 五十部 穰

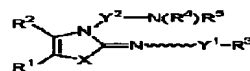
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5員環化合物からなる医薬

(57) 【要約】

【目的】 好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、各種炎症の治療に有用な薬剤を提供する。

【解決手段】 式：

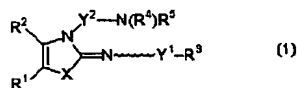


[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル等を表す。R²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール等を表す。Y¹は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n-等を表す。波線は、(E)または(Z)配位を意味する。R³は、置換もしくは非置換アリール等を表す。Y²は、置換もしくは非置換アルキレン等を表す。R⁴は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル等を表す。R⁵は、水素原子等を表す]で示される5員環化合物もしくはその塩の医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基を表す。R²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基、または-CON(R⁶)R⁷を表す。R⁶は、水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。R⁷は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R⁶)R⁷が環状イミノ基を表してもよい。Y¹は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n、-SO₂(CH₂)_n、-CONH(CH₂)_n、-CSNH(CH₂)_n、または-COO(CH₂)_nを表す。nは0から5の整数を表す。波線は、(E)または(Z)配位を意味する。R³は、水素原子、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルを表す。Y²は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R⁴は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、-COOR⁸、-SO₂R⁹、-COR¹⁰、-CON(R¹¹)R¹²、-CSN(R¹³)R¹⁴、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R¹⁵)R¹⁶を表す。R⁵は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R⁴)R⁵が環状イミノ基を表してもよい。R⁸は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R¹⁰は、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R¹¹は、水素原子またはアルキルを表す。R¹²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R¹¹)R¹²が環状イミノ基を表してもよい。R¹³は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁴は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、

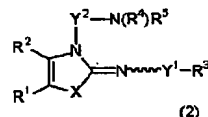
ル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R¹³)R¹⁴が環状イミノ基を表してもよい。R¹⁵は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁶は水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R¹⁵)R¹⁶が環状イミノ基を表してもよい]で表される5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項2】 Y¹が単結合である場合には、-N(R⁴)

R⁵がアミノ、ジアルキルアミノおよびアセチルアミノではない請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項3】 式(2)

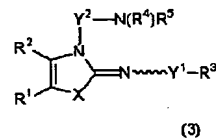
【化2】



[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。R²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y¹は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n、または-SO₂(CH₂)_nを表す(nは0から5の整数を表す)。波線は(E)または(Z)配位を意味する。R³は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式5員もしくは6員ヘテロ環基、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y²は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R⁴は、水素原子、アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アルキル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルスルホニル、または置換もしくは非置換アリールスルホニルを表す。R⁵は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項4】 式(3)

【化3】



[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン

原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。R² は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノから選ばれる基で置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。Y¹ は単結合；直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₅ アルキレン；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノ基で置換された直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₅ アルキレン；-CO(CH₂)_n-；-SO₂(CH₂)_n-を表す(nは0から5の整数を表す)。R³ は、アリール；ア

ルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーもしくはジー(アルキル)アミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。Y² は、直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₅ アルキレン；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、およびアルカノイルアミノから選ばれる基で置換された直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₅ アルキレン；または直鎖もしくは分枝鎖C₃ - C₅ アルケニレンを表す。R⁴ は水素原子；アルカノイル；アロイル；アルキル；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子およびアミノ基から選ばれる基で置換されたアルキル；アルキルカルバモイル；アルコキシカルボニル；アルキルアミノチオカルボニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアルキルで置換されたのアリールスルホニルを表す。R⁵ は、水素原子；アルキル；または水酸基、ハロゲン原子およびアミノから選ばれる基で置換されたアルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項5】 Xが硫黄原子である請求項1～4のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項6】 R¹ が水素原子である請求項1～5のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項7】 R² が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環もしくは二環式ヘテロ環基、-CON(R⁶)R⁷、また

10

20

30

40

50

は置換もしくは非置換ヘテロ環基カルボニルである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項8】 R^2 が、置換もしくは非置換アリールである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項9】 Y^1 が、置換もしくは非置換アルキレン、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CSNH}(\text{CH}_2)_n-$ 、または $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n-$ である(1)～(8)のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項10】 Y^1 が、単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{COO}-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項11】 Y^1 が、単結合または $-\text{CO}-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項12】 R^3 が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基である請求項1～11のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項13】波線が(Z)配位を意味する請求項1～12のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項14】 Y^2 がエチレンまたはトリメチレンである請求項1～13のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

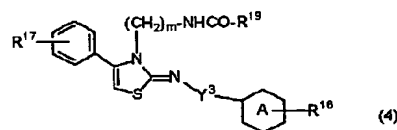
【請求項15】 R^4 が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換アルキルアミノチオカルボニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項16】 R^4 が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルキルカルバモイルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項17】 R^5 が水素原子である請求項1～15のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項18】式(4)：

【化4】



【環Aはベンゼン環またはピリジン環を表す。mは2または3を表す。 Y^3 は、単結合またはカルボニルを表す。 R^{17} は1または2個あって、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。 R^{18} は1または2個あって、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。 R^{19} は、 C_1-C_4 アルキル；水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ、モノもしくはジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C_1-C_4 アルキル； C_1-C_4 アルキルアミノ；または水酸基、 C_1-C_4 アルコキシ、モノもしくはジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された C_1-C_4 アルキルアミノを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項19】 Y^3 が単結合である場合は、 R^{19} がメチルではない請求項18記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項20】環Aがベンゼン環であり、(i) Y^3 が単結合であり、 R^{19} が C_1-C_4 アルキルアミノであるか、または(ii) Y^3 がカルボニルであり、 R^{19} が C_1-C_4 アルキルである請求項8記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項21】白血球浸潤阻害剤である請求項1～20のいずれか記載の医薬。

【請求項22】炎症治療剤である請求項1～20のいずれか記載の医薬。

【請求項23】自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症治療剤である請求項1～20のいずれか記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術】本発明は新規な5員環化合物またはその塩の医薬用途に関する。さらに詳しくは、本発明は、L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位に結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって各種炎症の治療に有効な新規な5員環化合物またはその塩からなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】気管支喘息における呼吸困難の実験モデルとして、アトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させて即時型喘息反応(immediate asthmatic response: IAR)を起こさせる方法がとられている。すなわちアトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させると、約20分後に喘息反応(気管支の攣縮)が起こり、2時間ほど後には元の状態に戻る。その後、その即時型喘息反応を起こした患者を観察し続けると、約半数の例で6~10時間後に再び気管支の攣縮を起こすことがわかり、遅発型喘息反応(Late asthmatic response: LAR)と名づけられた(Booji-Noord, H. et al., J. Allergy Clin. Immunol., 48, 344-354, 1971)。遅発型喘息では、気管支攣縮反応が長く持続し、肺の過膨張を伴うが、この反応はステロイド剤によって強く抑制される。このことから、上記アレルゲン誘引による気管支喘息がステロイド依存性、重症の気管支喘息の呼吸困難の臨床モデルとして重要であると認識されている。即時型反応はIgE抗体による肥満細胞活性化の結果として起こるI型アレルギーとして、また、遅発型反応はTリンパ球と好酸球性のアレルギー(好酸球性炎症)であると認識されてきた。これら即時型、遅発型の反応はアレルギー性の鼻炎、皮膚炎でも起こることが明らかとなっている(奥平 博一、medicina, 34, 200-203 (1997))。また、気管支喘息患者にアレルゲンで遅発型喘息反応を惹起すると、肺に好酸球の集積がおこることが報告されている(De Monchy, J. G., et al., Am. Rev. Respir. Dis., 131, 373-376 (1985))。多数の気管支喘息患者の血液および喀痰中に好酸球増多が見られること、喘息死した患者の肺組織には著しい数の好酸球の浸潤が認められること、患者の気管支壁および粘液腔の中に好酸球由来の組織傷害性タンパクであるmajor basic protein (MBP)の沈着が認められることなどから、遅発型喘息発作にともなう気道上皮の傷害に好酸球由来の産物が重要な役割を持っているとされている(Filley, W.V., et al., Lancet, 2(8288), 11-6 (1982))。

【0003】現在、気管支喘息の発症概念が、単なる可逆的な気管支攣縮から慢性炎症性疾患と捉えられるようになり、それに伴い治療法も変わってきている。1995年米国 National Heart Lung Blood Institute (NIH/NHLBI)とWHOは、喘息を管理・予防するためのグローバルストラテジー(Global Initiative for Asthma: GINA)を発表し、それが気管支喘息患者に対処する国際的な治療指針となっている。前述の如く、比較的最近まで、気管支喘息はIgE抗体の関与するI型アレルギー疾患であり、肥満細胞の役割を中心にその発症機序を考え、治療薬の開発が進められてきた。しかし現在は、NIH/NHLBIの見解にみられるように、気管支喘息は気道の炎症性疾患であると位置づけられ、気管支喘息を“慢性上皮剥離性好酸球浸潤性気管支炎”と

して、好酸球/Tリンパ球を中心とした炎症細胞により形成される気道の炎症と捉えられている(三澤美和、日薬理誌、111, 193-194 (1998))。上記のGINAでは、これまでの欧米の治療方針が主に採用されており、第一選択薬として抗炎症剤である吸入ステロイド剤が用いられている。日本でもこのガイドラインに沿って吸入ステロイド剤を喘息治療の基本に捉えらたガイドラインを設定している(牧野荘平監修、日本アレルギー学会、アレルギー疾患治療ガイドライン、p3-65, ライフサイエンスメディカ(1995))。ステロイド剤は、重症の気管支喘息、アトピー性皮膚炎に対する唯一の特効薬として位置づけられているが、強力な作用と同時に、副作用(高血圧、糖尿病、肥満、免疫抑制、白内障、精神障害、皮膚萎縮など)を併せ持つ。吸入ステロイド剤は、このような全身的な副作用を軽減する目的で開発されてきたが、吸入により投与されたステロイド剤が全身に循環していないという証明は困難であり、ステロイド剤固有の副作用への懸念は払拭されていない。最近になって、欧米では吸入ステロイド剤による副作用が報告されており、米国FDAは、気管支喘息治療用の吸入ステロイド剤およびアレルギー性鼻炎治療用の点鼻ステロイド剤に副作用の危険性に関する警告文書をおり込むように指導している(Konig, P., Allergol. Int., 49, 1-6 (2000))。

【0004】前述の如く、好酸球の病巣部への浸潤は、気管支喘息に限らず、アレルギー性皮膚炎、鼻炎の遅発型反応発症および悪化に大きな役割を演じている。しかし、好酸球の浸潤・活性化を抑制することによって気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患を治療する特効薬はステロイド剤しかなく、ステロイド剤に替わりうる副作用の少ない経口投与可能な抗炎症剤が医療現場でのぞまれている。例えば、好酸球性炎症を抑制する薬剤を開発する試みとして、好酸球前駆細胞の増殖・分化、成熟好酸球の生存延長を引き起こすインターロイキン5を中和する抗体(抗IL-5中和抗体)(Garlisi, C.G., Pulm. Pharmacol. Ther., 12, 81-85 (1999))、好酸球に特異的な接着因子 Very Late Antigen 4 (VLA-4)の低分子阻害剤(Haworth, D., et al., Br. J. Pharmacol., 126, 1751-1760 (1999))、好酸球遊走を引き起こす好酸球に特異的なケモカインであるエオタキシンのレセプターであるCCR3に対する低分子アンタゴニスト(Wells, T. N. C., et al., Inflammation Res., 48, 353-62, (1999))が検討されているが、ステロイド剤にかわるものとはなっていない。

【0005】一方、L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドは、好酸球遊走を抑制する作用を有することが知られている(Sugasawa, T. and Morooka, S., Recent Advances in Cellular and Molecular Biology, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Belgium (1992)、Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 2

72, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)。そのL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位は、レセプター様の膜タンパク質であり、SMB Sタンパク(SMB P)とも呼ばれている(Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 267, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)。従って、このSMB Sタンパクに結合することによって、好酸球遊走を抑制すれば、喘息等のアレルギー疾患の治療を行うことが可能である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制し、各種炎症の治療剤として有効な化合物からなる医薬の提供にある。

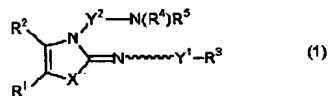
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねるうちに、ラット肺膜にもSMB Sが発現していることを見出すと共に、この知見とL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドと[125 I]ヨードシアノピンドロールが結合する性質(Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)があるとの報告とを合わせて、新しい遅発性反応発症の抑制テスト方法を構築し、その方法を利用して種々の化合物をスクリーニングすることにより、ある種の5員環化合物がSMB Sと結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】即ち、本願発明は：

(1) 式(1)

【化5】



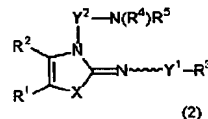
[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基を表す。R²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基、または-CON(R⁶)R⁷を表す。R⁶は、水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。R⁷は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R⁶)R⁷が環状イミノ基を表してもよい。Y¹は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n、-SO₂(CH₂)_n、-CONH(CH₂)_n、-CSNH(CH₂)_n、または

-COO(CH₂)_nを表す。nは0から5の整数を表す。波線は、(E)または(Z)配位を意味する。R³は、水素原子、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルを表す。Y²は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R⁴は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、-COOR⁸、-SO₂R⁹、-COR¹⁰、-CON(R¹¹)R¹²、-CSN(R¹³)R¹⁴、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R¹⁵)R¹⁶を表す。R⁵は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R⁴)R⁵が環状イミノ基を表してもよい。R⁸は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R¹⁰は、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R¹¹は、水素原子またはアルキルを表す。R¹²は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R¹¹)R¹²が環状イミノ基を表してもよい。R¹³は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁴は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R¹³)R¹⁴が環状イミノ基を表してもよい。R¹⁵は、水素原子またはアルキルを表す。R¹⁶は水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R¹⁵)R¹⁶が環状イミノ基を表してもよい]で表される5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0009】(2) Y¹が単結合である場合には、-N(R⁴)R⁵がアミノ、ジアルキルアミノおよびアセチルアミノではない請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(3) 式(2)

【化6】

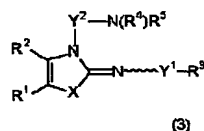


[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R¹は、水素

原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。 R^2 は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。 Y^1 は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、または $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ を表す(n は0から5の整数を表す)。波線は(E)または(Z)配位を意味す。 R^3 は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式5員もしくは6員ヘテロ環基、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。 Y^2 は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。 R^4 は、水素原子、アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アルキル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルスルホニル、または置換もしくは非置換アリールスルホニルを表す。 R^5 は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0010】 (4) 式(3)

【化7】



[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。 R^1 は、水素原子、アルキル、水酸基、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル、アリール、アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジ(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員

もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。 R^2 は、水素原子、アルキル、水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノから選ばれる基で置換されたアルキル、アリール、アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジ(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環と縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。 Y^1 は単結合；直鎖もしくは分枝鎖 C_1-C_5 アルキレン；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノ基で置換された直鎖もしくは分枝鎖 C_1-C_5 アルキレン； $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ ； $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ を表す(n は0から5の整数を表す)。 R^3 は、アリール、アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ(アルキル)アミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む単環式5員もしくは6員ヘテロ環基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もし

くは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。Y² は、直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₅ アルキレン；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、およびアルカノイルアミノから選ばれる基で置換された直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₅ アルキレン；または直鎖もしくは分枝鎖C₃ - C₅ アルケニレンを表す。R⁴ は水素原子；アルカノイル；アロイル；アルキル；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子およびアミノ基から選ばれる基で置換されたアルキル；アルキルカルバモイル；アルコキシカルボニル；アルキルアミノチオカルボニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアルキルで置換されたアリールスルホニルを表す。R⁵ は、水素原子；アルキル；または水酸基、ハロゲン原子およびアミノから選ばれる基で置換されたアルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0011】 (5) Xが硫黄原子である請求項1～4のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(6) R¹ が水素原子である請求項1～5のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(7) R² が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環もしくは二環式ヘテロ環基、-CON(R⁶)R⁷、または置換もしくは非置換ヘテロ環基カルボニルである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(8) R² が、置換もしくは非置換アリールである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0012】 (9) Y¹ が、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH₂)_n -, -SO₂(CH₂)_n -, -CONH(CH₂)_n -, -CSNH(CH₂)_n -, または-COO(CH₂)_n -である(1)～(8)のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(10) Y¹ が、単結合、-CO-, -SO₂ -, -CONH-または-COO-である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(11) Y¹ が、単結合または-CO-である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学

上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(12) R³ が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単

環式ヘテロ環基である請求項1～11のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(13) 波線が(Z)配位を意味する請求項1～12のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(14) Y² がエチレンまたはトリメチレンである請求項1～13のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

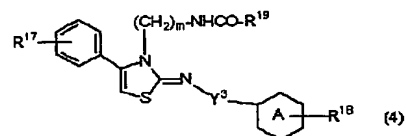
【0013】 (15) R⁴ が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換アルキルアミノチオカルボニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(16) R⁴ が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルキルカルバモイルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(17) R⁵ が水素原子である請求項1～15のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0014】 (18) 式(4)：

【化8】



[環Aはベンゼン環またはピリジン環を表す。mは2または3を表す。Y³ は、単結合またはカルボニルを表す。R¹⁷ は1または2個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。R¹⁸ は1または2個あって、ハロゲン原子、C₁ - C₄ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。R¹⁹ は、C₁ - C₄ アルキル；水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくはジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換されたC₁ - C₄ アルキル；C₁ - C₄ アルキルアミノ；または水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ、モノもしくはジ(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換されたC₁ - C₄ アルキルアミノ

を表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0015】(19) Y^3 が単結合である場合は、 R^{19} がメチルではない請求項18記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(20) 環Aがベンゼン環であり、(i) Y^3 が単結合であり、 R^{19} が $C_1 - C_4$ アルキルアミノであるか、または(ii) Y^3 がカルボニルであり、 R^{19} が $C_1 - C_4$ アルキルである請求項8記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(21) 白血球浸潤阻害剤からなる医薬。

(22) 炎症治療剤である請求項1〜20いずれか記載の医薬。

(23) 自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症治療剤である請求項1〜20いずれか記載の医薬。

【0016】

【発明の実施の形態】本明細書を通して、各置換基の用語は下記の意味を有する。「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、 n -プロピル、2-プロピル、 n -ブチル、2-ブチル、3-メチル-2-プロピル、1,1-ジメチルエチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル等が挙げられる。「置換アルキル」における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、カルバモイル、モノまたはジ(アルキル)カルバモイル、環状イミノ基、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルチオ、シクロアルキル、アリールアルコキシ、アリールアルキル(アルキル)アミノ、アリールスルホニル、アルキルスルホニル、カルバモイルアルコキシ、モノまたはジ(アルキル)カルバモイルアルコキシ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルバモイルアミノ等が挙げられる(ここで挙げたアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジアルキルアミノ、水酸基で置換されてもよい)。

【0017】ここで挙げられたアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基で置換されてもよい)。これらの1つまたは同一もしくは異なる2つ以上から選ばれる。例えば、同一または異なる上記置換基の1〜3個、好ましくは1〜2個で置換されたアルキルが挙げられる。 R^4 における置換アルキルで、特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、モルホリノ、カルボキシ、アルコキシ

アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ等が挙げられる。「ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン原子または水酸基の1〜3個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3-フルオロ-1-プロピル、3-フルオロ-2-プロピル、4-フルオロ-1-ブチル、4-フルオロ-2-ブチル、3-フルオロメチル-2-プロピル、1,1-ジ(フルオロメチル)エチル、5-フルオロ-1-ペンチル、6-フルオロ-1-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-プロピル、2,3-ジヒドロキシ-1-プロピル、4-ヒドロキシ-1-ブチル、5-ヒドロキシ-1-ペンチル、6-ヒドロキシ-1-ヘキシル等が挙げられる。「アルコキシ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、2-プロポキシ、 n -ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0018】「置換アルコキシ」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられる。

「ハロゲン置換アルコキシ」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子の1〜3個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、2-フルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ等が挙げられる。

「アルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルで置換されたアミノが挙げられ、具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ、2-プロピルアミノ、 n -ブチルアミノ、2-ブチルアミノ、1-メチルプロピルアミノ、1,1-ジメチルエチルアミノ、 n -ペンチルアミノ、 n -ヘキシルアミノ等が挙げられる。「ジアルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル2個で置換されたアミノが挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ- n -プロピルアミノ、ジ- n -ブチルアミノ等が挙げられる。

【0019】「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましい例としてフッ素、塩素、臭素が挙げられる。「シクロアルキル」としては、例えば $C_3 - C_8$ シクロアルキルが挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。「置換シクロアルキル」の置換

基としては、例えばアルキル、アルコキシ、水酸基等が挙げられる。「シクロアルキルアルキル」としては、例えばC₃ - C₈ シクロアルキルで置換された直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキルが挙げられ、具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。「アルコキシカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルコキシカルボニルが挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、2-ブトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、1,1-ジメチルエトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0020】「アルカノイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₇ アルカノイルが挙げられ、具体的には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。「置換アルカノイル」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられ、好ましくは、水酸基、アルコキシ、環状イミノ基、カルボキシ、アルコキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、アリールアルキルアミノ、アロイルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルチオ、ハロゲン原子等が挙げられる。特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、ジアルキルアミノ、モルホリノ、カルボキシ等が挙げられる。これらから任意に選ばれる1~3個の置換基で置換することができ、好ましくは1~2個の置換基で置換することができる。「アルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキル置換カルバモイルが挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチル-2-プロピルカルバモイル、1,1-ジメチルエチルカルバモイル、n-ペンチルカルバモイル、n-ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

【0021】「ジアルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキル2個で置換されたカルバモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジ-n-プロピルカルバモイル、ジ-n-ブチルカルバモイル等が挙げられる。「アルキルチオ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキルチオが挙げられ、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、2-プロピルチオ、n-ブチルチ

オ、2-ブチルチオ、1-メチルプロピルチオ、1,1-ジメチルエチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。「アルキルスルフィニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、2-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、2-ブチルスルフィニル、1-メチルプロピルスルフィニル、1,1-ジメチルエチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

【0022】「アルキルスルホニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、2-ブチルスルホニル、1-メチルプロピルスルホニル、1,1-ジメチルエチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル等が挙げられる。「アルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキルスルファモイルが挙げられ、具体的には、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、n-プロピルスルファモイル、2-プロピルスルファモイル、n-ブチルスルファモイル、2-ブチルスルファモイル、1-メチルプロピルスルファモイル、1,1-ジメチルエチルスルファモイル、n-ペンチルスルファモイル、n-ヘキシルスルファモイル等が挙げられる。「ジアルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキル2個で置換されたスルファモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、エチルメチルスルファモイル、ジ-n-プロピルスルファモイル、ジ-n-ブチルスルファモイル等が挙げられる。「アルキルアミノチオカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキル置換アミノチオカルボニルが挙げられ、具体的にはメチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、n-プロピルアミノチオカルボニル、n-ブチルアミノチオカルボニル、n-ペンチルアミノチオカルボニル、n-ヘキシルアミノチオカルボニル等が挙げられる。

【0023】「アルキレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₁ - C₆ アルキレンが挙げられ、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルエチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。Y² における「アルキレン」の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₆ アルキレンが挙げられ、さらに好ましくは、直鎖もしくは分枝鎖C₂ - C₄ アルキレンが挙げられ、特に好ましくは、エチレン、トリメチレンが挙げられる。「置換アルキレ

ン」における置換基としては、例えば水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられ、これらから任意に選ばれる1～3個の置換基で置換することができ、好ましくは1～2個の置換基で置換することができる。具体的な置換アルキレンとしては、2-ヒドロキシトリメチレン等が挙げられる。

【0024】「アルケニレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C₃～C₆アルケニレンが挙げられ、具体的にはプロペニレン、ブテニレン、2-ブテニレン、ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等が挙げられる。「アリール」としては、例えばC₆～C₁₀アリールが挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくは、フェニルが挙げられる。「置換アリール」における置換基としては、例えばアルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、カルボキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ニトロ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノもしくはジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アリール、置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換されたアリール等が挙げられる。好ましい置換基として、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。R¹、R²およびR³における置換アリールの置換基の好ましい例としては、アルコキシ、ジ(アルキル)アミノ、ハロゲン置換アルコキシ、環状イミノ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、C₁～C₄アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。これらの置換基は、同一または異なって例えば1～3個がアリールに置換することができ、好ましくは、1～2個が置換することができる。

【0025】「置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換されたアリール」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2-ブチル、1-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖もしくは分枝鎖C₁～C₆アルキル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、2-プロボキ

シ、n-ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖もしくは分枝鎖C₁～C₆アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、および水酸基から選ばれる置換基の1種または2種以上、好ましくは同一または異なる1から3個、さらに好ましくは、1から2個で置換されたC₆～C₁₀アリール(例えばフェニル、ナフチル)が挙げられる。具体的には、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(n-プロピル)フェニル、4-(2-プロピル)フェニル、4-(n-ブチル)フェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-(n-プロボキシ)フェニル、4-(n-ブトキシ)フェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル等が挙げられる。

【0026】「環状イミノ基」としては、例えば、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでもよい5員または6員環状イミノ基等が挙げられ、具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。-N(R⁶)R⁷における環状イミノ基では、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでもよい5員または6員環状イミノ基にベンゼン環が縮環してもよい。そのような環状イミノ基の例として、例えば、ベンゾピペリジノ、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリノ等が挙げられる。「単環式ヘテロ環基」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子が同時に含まれることはない)5員または6員ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等の芳香族ヘテロ環基、ジオキソラニル、ピラニル、ジオキサニル等の非芳香族ヘテロ環基等が挙げられる。好ましくは、芳香族ヘテロ環基が挙げられ、特に好ましくは、ビリジルが挙げられる。

【0027】「二環式ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子とを同時に含むことはない)5または6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基が挙げられる。具体的には、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、フタラジニル、キノキサリニル等が挙げられる。

「置換単環式ヘテロ環基」および「置換二環式ヘテロ環基」における置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。かかる置換基は、同一または異なって1～3個が単環式ヘテロ

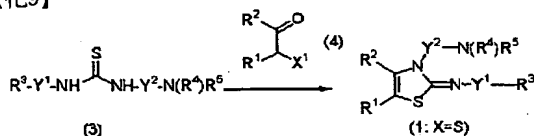
環基に置換することができ、好ましくは1～2個置換することができる。「アロイル」としては、例えばC₇～C₁₁アロイルが挙げられ、具体的には、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。「プロドラッグ」とは、生体内で加水分解されて本発明の5員環化合物を再生する化合物を言う。本発明のプロドラッグには、当業者に知られたプロドラッグ化のすべての手法で製造される化合物が含まれる。例えば、本発明の5員環化合物がカルボキシ基またはアミノ基等を有する場合、それらの基を生体内で容易に加水分解されうるエステル基またはアミド基等に誘導した化合物が、プロドラッグに相当する。5員環化合物がカルボキシ基を有している場合は、そのカルボキシ基を、メチル、エチル等のアルキル、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、2-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチルオキシメチル等のアルキルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル等のアシルオキシメチル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のアルコキシカルボニルアルキル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のシクロアルキルオキシカルボニルアルキル等に誘導した化合物が挙げられる。5員環化合物がアミノ基を有している場合は、そのアミノ基をアセトアミド等に誘導した化合物が挙げられる。

【0028】本発明の式(1)の5員環化合物は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。本発明に含まれる化合物は、不斉を有する場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、光学異性体が存在しうる。本発明には、これらの各異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明には、5員環化合物またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。本発明の式(1)の5員環化合物は以下の方法およびそれに準じた方法で製造することができる。

【0029】製造方法1

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

【化9】

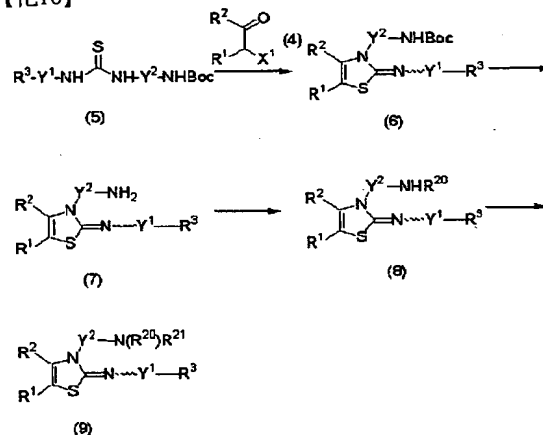


[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y¹ および Y² は前記と同じ意味を有する。X¹ は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す]チオウレア化合物(3)とα-ハロケトン化合物(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、Xが硫黄原子である化合物(1)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0030】製造方法2

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。本製造方法は、R⁴、R⁵の導入の際、保護基が必要な場合に有効である。保護基としては、通常よく使われるアミノ基の保護基を使うことができるが、以下では、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニルを用いて説明をする。

【化10】



[式中、R¹、R²、R³、Y¹、Y² および X¹ は前記と同じ意味を有する。R²⁰ は、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アルキル、-COOR⁸、-SO₂R⁹、-COR¹⁰、-CON(R¹¹)R¹²、-CSN(R¹³)R¹⁴、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R¹⁵)R¹⁶等を表す。R²¹ は、置換または非置換アルキル等を表す。Bocは、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニルを表す。R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ は前記と同じ意味を有する]

【0031】チオウレア化合物(5)とα-ハロケトン化合物

(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、化合物(6)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ついで、化合物(6)を酸の存在下、溶媒中、脱保護することによって化合物(7)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。

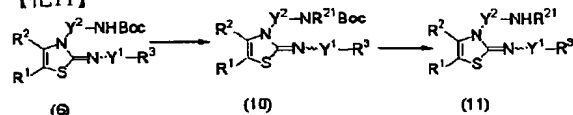
【0032】化合物(7)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロ酸エステル、スルホニルクロリド、スルホン酸エステル、イソシアナートあるいはイソチオシアナート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、化合物(8)を得ることができる。かかる化合物の具体例としては、例えば、置換もしくは非置換アルカノイルハライド、置換もしくは非置換アロイルハライド、置換もしくは非置換アルキルハライド、アルキルカルバモイルハライド、ハロゲン化脂肪酸アルキルエステル、アルキルスルホニルハライド、置換または非置換アリールスルホニルハライド、アルキルカルボン酸無水物、アリールカルボン酸無水物、アルキルカルボン酸アルキルエステル、アリールカルボン酸アルキルエステル、アルキルイソシアナート、アルキルイソチオシアナート等が挙げられる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。その化合物(8)を、さらに、溶媒中、塩基の存在下に、 $R^{21}-X^2$ (R^{21} は前記と同義である。 X^2 は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて、化合物(9)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒

等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物(7)および化合物(8)との反応において、カルボン酸を反応試薬として用いることもできる。その場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を使用することができる。

【0033】製造方法3

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。

【化11】

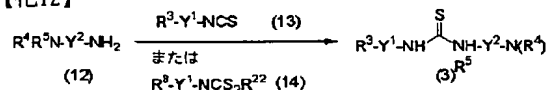


【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{21} 、 Y^1 、 Y^2 および Boc は前記と同義である】

化合物(6)を溶媒中、塩基の存在下に、 $R^{21}-X^2$ (R^{21} は前記と同義である。 X^2 は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて化合物(10)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0034】化合物(10)を、溶媒中、酸の存在下に、脱保護することによって化合物(11)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。上記の製造方法1～3において用いられる原料化合物は下記の方法で製造される。

【化12】



【式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である。 R^{22} はアルキルを表す】

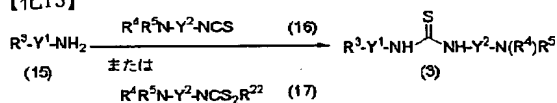
アミン化合物(12)とイソシアナート化合物(13)また

25

はジチオカルバミド酸エステル(14)とを、溶媒中で、反応させてチオウレア化合物(3)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0035】

【化13】

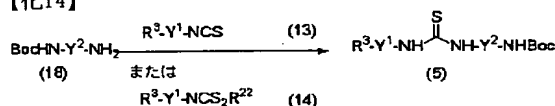


[式中、R³、R⁴、R⁵、R²²、Y¹およびY²は前記と同義である]

アミン化合物(15)とイソシアナート化合物(16)またはジチオカルバミド酸エステル(17)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(3)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル等で保護されたチオウレア化合物(5)は以下の方法で得られる。

【0036】

【化14】



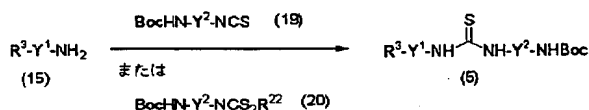
[式中、R³、R²²、Y¹、Y²およびBocは前記と同義である]

アミン化合物(18)とイソシアナート化合物(13)またはジチオカルバミド酸エステル(14)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(5)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0037】

【化15】

26



[式中、R³、R²²、Y¹、Y²およびBocは前記と同義である]

アミン化合物(15)とイソシアナート化合物(19)またはジチオカルバミド酸エステル(20)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(5)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

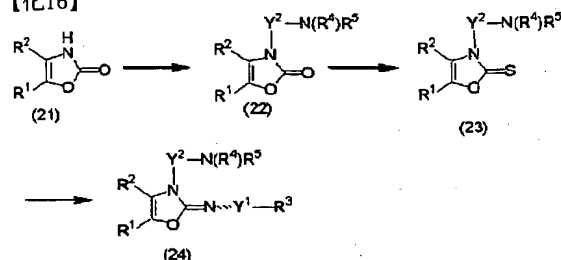
【0038】イソチオシアナート化合物(13)、(16)、(19)は市販されているものを入手するか、または対応するアミノ体から、例えば、Synlett, 1997, 773-774、J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540、あるいはJ. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574の文献に記載されている方法に準じて合成することができる。また、対応するカルボン酸からは、例えば、Synth. Commun. 1997, 27, 751-756、あるいはIndian, J. Chem., 1998, 1153-1156などの文献に記載されている方法に準じて合成することができる。ジチオカルバミド酸エステル化合物(14)、(17)、(20)は市販されているものを入手するか、または対応するアミノ体から、例えばJ. Chem. Soc. 1956, 1644-1649、あるいはSyn. Commun. 1984, 537-546などの文献に記載されている方法に準じて合成することができる。

【0039】α-ハロケトン化合物(4)は市販されているものを入手するか、または対応するケトン体から、例えばJ. Med. Chem. 1987, 1497-1502、Tetrahedron Lett. 1998, 4987-4990、あるいはActa Chim. Scand. 1986, B 40, 700-702などの文献に記載されている方法に準じて合成することができる。

【0040】製造方法4

Xが酸素原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

【化16】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y¹およびY²

² は前記と同義である]

式(21)の化合物を溶媒中塩基の存在下に、式： $R^4(R^5)N-Y^2-X^3$ (R^4 、 R^5 、 Y^2 は前記と同義である。 X^3 は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて、化合物(22)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0041】化合物(22)を5硫化りん等、硫化試薬と反応させて、化合物(23)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ついで、化合物(23)を溶媒中、 $R^3-Y^1-NH_2$ (R^3 および Y^1 は前記と同義である)で示される化合物と反応させて、化合物(24)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0042】製造方法5

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

【化17】



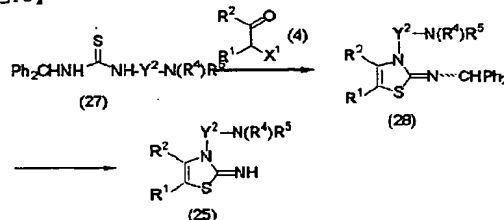
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および Y^2 は前記と同義である。 Y^4 は、置換もしくは非置換アルキレン、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 、または $-COO(CH_2)_n-$ を表す]

イミン化合物(25)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロギ酸エステル、スルホンクロリド、スルホン酸エステル、イソシアナートまたはイソチオシアナート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、あるいはカルボン酸を反応させることで、化合物(26)を得

ることができる。本反応は、化合物(8)の合成方法と同様にして実施することができる。

【0043】

【化18】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Y^2 および X^1 は前記と同義である]

上記反応では、保護基としてジフェニルメチル基で保護されたチオウレア化合物(27)を用いた化合物(25)の製造方法の例を示す。製造方法1と同様にして、保護されたチオウレア化合物(27)と α -ハロケトン化合物(4)を反応することにより、化合物(28)を得ることができる。化合物(28)の保護基を、溶媒中、酸触媒を作用させて脱保護することで、化合物(25)を得ることができる。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル、THF等のエーテル溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、酢酸、水等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、グリーンら(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.)の文献に詳しく記されている。

【0044】また、5員環化合物を形成した後、官能基を他の官能基に変換することもできる。この変換においては、通常、有機化学において用いられる方法を使用することができる。これらの方法は、例えば、以下の本に記載されている。

「実験化学講座」19-26巻(1992年、丸善)

「精密有機合成」(1983年、南江堂)

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9

(John Wiley & Sons)

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

Survey of Organic Syntheses, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

具体的には、エステル基、カルボキシ基、アミド基、水酸基、エーテル基等を相互に変換することができ、ハロゲン原子をアミノ基に、アミノ基をウレア基に、変更することができる。

【0045】本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体は、通常の方法で精製することができる。また、本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体に異性体が存在する場合は、同様に精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割法が挙げられる。光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体がアミノ基等の塩基性置換基を有する場合は、例えば、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、D-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させる方法がある。本発明化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン(例えばα-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させる方法も採用できる。上記光学分割法において塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまゝに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5〜約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

【0046】本発明の式(1)の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラッグは、医薬として有用であり、特に好酸球、リンパ球などの白血球の浸潤抑制作用を有する。それによって、自己免疫疾患性炎症、アレルギー性炎症、急性炎症、細胞浸潤性のその他の炎症性疾

患等の治療剤として有用である。ここで、自己免疫疾患性炎症としては、例えば、リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、I型糖尿病等が挙げられる。アレルギー性炎症としては、例えば、気管支喘息、炎症性腸疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎等が挙げられる。気管支喘息においては、本5員環化合物等は、特に遅発型喘息に有用である。急性炎症としては、例えば炎症性肺疾患等が挙げられる。その他の炎症性疾患としては、例えば好酸球増多症、好酸球性血管炎、好酸球性肉芽腫、移植拒絶、腫瘍転移等が挙げられる。抗炎症剤として使用する場合は、炎症性疾患の治療剤として用いられているステロイド剤と併用することができ、その治療効果が増強され、また、副作用の強いステロイド剤の減量や脱離が可能となる。アレルギー疾患治療剤として使用する場合は、抗アレルギー剤(化学伝達物質遊離阻害剤、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、抗トロンボキサン剤など)や、気管支喘息においては気管支拡張剤(テオフィリンなどのキサンチン系製剤、β刺激剤)、抗コリン剤との併用が可能である。リウマチ等の自己免疫疾患の治療剤として使用する場合は、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤などの非ステロイド系抗炎症剤との併用が可能である。

【0047】本発明の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラッグは、経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル剤、錠剤、ピル、散剤、カシエ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤(通常のパッチ剤、マトリクス剤)等が挙げられる。上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤を用いて製剤化される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

【0048】薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセル剤は、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共にカプセル中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等

が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、増粘することによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および/またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油(ピーナツ油、ひまし油等)等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリアルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

【0049】ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。本発明の化合物はまた、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1~約1000mgの範囲、好ましくは約2~約500mgの範囲、特に好ましくは約5~約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1~約300mgの範囲、好ましくは約1~約200mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0050】実施例

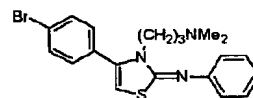
つぎに実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0051】実施例1

N-[4-(4-プロモフェニル)-3-[3-(ジメチルア

ミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【化19】



後記参考例3で得られるN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-フェニルチオウレア(800mg)、2-プロモ-4'-プロモアセトフェノン(1.09g)とエタノール(30ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。9時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(50:1))で精製した。イソプロピルアルコールから結晶化を行い、標題化合物(830mg)を得た。

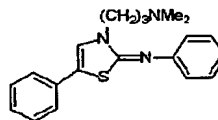
融点: 110-111°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.79 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.52 (2H, t, J=7.0), 3.92 (2H, t, J=7.0), 5.74 (1H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4)

【0052】実施例2

N-[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-フェニルチアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【化20】



後記参考例3で得られるN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-フェニルチオウレア(650mg)、2-プロモ-2-フェニルアセトアルデヒド(600mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(11ml)を用い、実施例1と同様に反応を行い標題化合物(497mg)を得た。

融点: 84-86°C

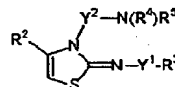
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.37 (2H, t, J=6.8), 3.98 (2H, t, J=6.8), 6.97 (1s, s), 7.03-7.38 (10H, m)

【0053】実施例3~7

実施例1と同様の方法により、各種α-プロモケトンとチオウレアを反応させて表1に示される化合物を得た。

表1

【化21】

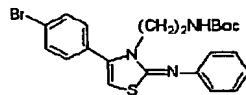


実施例	1 ²	1 ³	1 ⁴ (1 ⁵) ⁵	収率	融点℃
3	7a-3	7a-3	(CH ₂) ₃ NHMe	86%	56-58
4	4-メトキシ7a-3	7a-3	(CH ₂) ₃ NHMe	100%	61-65
5	4-アミノ7a-3	7a-3	(CH ₂) ₃ NHMe	56%	128-129
6	4-アミノ7a-3	2-フェニル	(CH ₂) ₃ NHMe	41%	127-128
7	4-アミノ7a-3	4-メトキシ	(CH ₂) ₃ NHMe	36%	100-102

実施例 8

N-[3-(2-アミノエチル)-4-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン
(1)t-ブチル 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]エチルカルバメート

【化22】

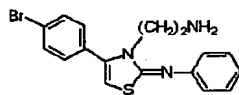


参考例1で得られる t-ブチル 2-[(アニリノカルボチオイル)アミノ]エチルカルバメート(1.5 g)、2-ブ
ロモ-4'-ブromoアセトフェノン(1.55 g)、炭酸カ
リウム(7.72 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(3
8 ml)の混合物を窒素雰囲気下80℃において加熱攪
拌した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出
した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで
乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(9:
1)]で精製した。イソプロピルアルコールから結晶化を
行い、標題化合物(2.41 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.43 (9H, s), 3.38 (2H, m), 3.94
(2H, t, J=5.5), 5.77 (1H, s), 5.91 (1H, m), 7.05-
7.12 (3H, m), 7.28-7.38 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.
4)

【0054】(2) N-[3-(2-アミノエチル)-4-(4-
ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニ
リン

【化23】



t-ブチル 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェ
ニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]エチルカルバ
メート(1.5 g)、トリフルオロ酢酸(10 ml)と水(5
ml)の混合物を室温において2時間攪拌した。反応混
合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水
で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し
た。n-ヘキサンを加えて結晶化し、標題化合物(93
7 mg)を得た。

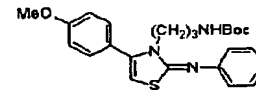
融点: 58-61℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.93 (2H, t, J=6.6), 3.87 (2H, t,
J=6.6), 5.76 (1H, s), 7.04-7.08 (3H, m), 7.26-7.37
(4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0055】実施例 9

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-メトキシフ
ェニル)-チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン
(1)t-ブチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-
(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピ
ルカルバメート

【化24】

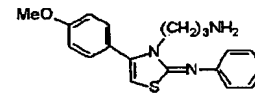


参考例4で得られる t-ブチル 3-[(アニリノカルボチ
オイル)アミノ]プロピルカルバメート(309 mg)、2
-ブromo-4'-メトキシアセトフェノン(252 mg
g)、炭酸カリウム(339 mg)とエタノール(8 ml)を
用い実施例8(1)と同様に反応を行い、標題化合物(4
29 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, m), 3.07
(2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6), 5.74 (1
H, s), 5.87 (1H, m), 6.97-7.37 (9H, m)

【0056】(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-
メトキシフェニル)-チアゾール-2(3H)-イリデ
ン]アニリン

【化25】



t-ブチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フ
ェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカ
ルバメート(400 mg)と4N-塩化水素ジオキサン溶
液(8 ml)の混合物を室温において2時間攪拌した。溶
媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え不溶の
塩を濾別し、標題化合物(379 mg)を塩酸塩として得
た。

融点: 215-218℃

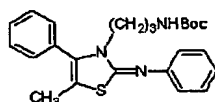
¹H-NMR (CDCl₃, フリーアミノ体): δ 1.70 (2H, m), 2.6
4 (2H, t, J=6.6), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.6),
5.70 (1H, s), 6.94-7.10 (5H, m), 7.26-7.36 (4H, m)

【0057】実施例 10

N-[3-(3-アミノプロピル)-5-メチル-4-フ
ェニルチアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン
(1)t-ブチル 3-[5-メチル-4-フェニル-2-
(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピ
ルカルバメート

【化26】

35

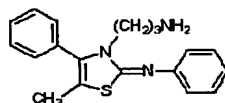


参考例4で得られる *t*-ブチル 3-[(アニリノカルボチ
オイル)アミノ]プロピルカルバメート(300mg)、2
-プロモ-プロピオフェノン(227mg)とエタノール
(8ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。2時間
後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を
飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル(8：2))で精製し、標
題化合物(389mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.91
(3H, s), 3.06 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.4), 6.04 (1
H, m), 7.02-7.49 (10H, m)

【0058】(2)N-[3-(3-アミノプロピル)-5-メ
チル-4-フェニルチアゾール-2(3H)-イリデン]
アニリン

【化27】



t-ブチル 3-[5-メチル-4-フェニル-2-(フェ
ニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカル
バメート(370mg)と4N-塩化水素ジオキサン溶液
(4ml)を用い、実施例9(2)と同様にして反応を行
い、標題化合物(327mg)を塩酸塩として得た。

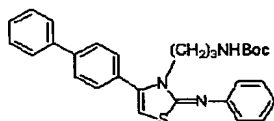
融点：240-243℃

【0059】実施例11

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(1,1'-ビフェ
ニル-4-イル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニ
リン

(1)*t*-ブチル 3-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イ
ル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イ
ル]プロピルカルバメート

【化28】



参考例4で得られる *t*-ブチル 3-(アニリノカルボチ
オイルアミノ)プロピルカルバメート(200mg)、2
-プロモ-4'-フェニルアセトフェノン(197mg)と
エタノール(4ml)を用い、実施例10(1)と同様に反
応を行い標題化合物(275mg)を得た。

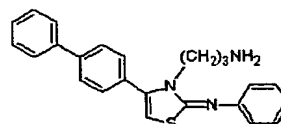
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.39 (9H, s), 1.69 (2H, m), 3.11

36

(2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.4), 5.84 (1s, s), 5.87 (1
H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.50-
7.70(4H, m)

【0060】(2)N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(
1,1'-ビフェニル-4-イル)チアゾール-2(3H)-
イリデン]アニリン

【化29】



t-ブチル 3-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-
2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プ
ロピルカルバメート(233mg)と4N-塩化水素ジ
オキサン溶液(2ml)の混合物を室温において1時間攪
拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで洗
浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減
圧留去し標題化合物(185mg)を得た。

融点：50-54℃

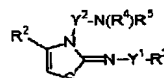
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.74 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.
6), 4.02 (2H, t, J=6.6), 5.81 (1H, s), 7.04-7.11 (3
H, m), 7.33-7.47 (7H, m), 7.48-7.69 (4H, m)

【0061】実施例12~149

実施例8~10または11と同様の方法により、各種
α-プロモケトンとチオウレアを反応させて表2~表12
に示される化合物を得た。

30 表2

【化30】

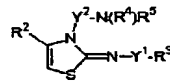


40

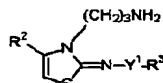
50

37

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
12	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	88% (塩酸塩)	251-254
13	2-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	92% (塩酸塩)	260-261
14	3-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	86% (塩酸塩)	228-231
15	4-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	97% (塩酸塩)	252-254
16	2,5-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	72% (塩酸塩)	240-244
17	3,5-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	80% (塩酸塩)	226-228
18	2,4-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	81% (塩酸塩)	243-246
19	3,4-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	83% (塩酸塩)	233-238
20	2-プロポ7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	85% (塩酸塩)	248-251
21	4-プロポ7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	85% (塩酸塩)	255-258
22	4-ブチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	87% (塩酸塩)	250-252
23	2-エチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	93% (塩酸塩)	208-211
24	3-エチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	73% (塩酸塩)	208-210
25	4-エチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	93% (塩酸塩)	212-218
26	7a-2b	CH ₂ CH(OH)-CH ₂ gH ₂	85%	油状物
27	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH- (OH)CH ₂ gH ₂	84%	油状物
28	α-メチル7a	(CH ₂) ₃ gH ₂	87% (塩酸塩)	85-87

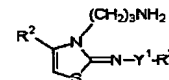
【0062】表3
【化31】

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点℃
28	2-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	100% (塩酸塩)	178-179
29	2-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	80% (塩酸塩)	168-169
30	2-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	86% (塩酸塩)	221-222
31	2-メチル7a-2b	4-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	70% (塩酸塩)	197-200
32	2-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	85% (塩酸塩)	234-237
33	2-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	98% (塩酸塩)	240-241
34	4-メチル7a-2b	7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	98% (塩酸塩)	220-222
35	4-メチル7a-2b	2-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	82% (塩酸塩)	218-220
36	4-メチル7a-2b	3-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	80% (塩酸塩)	223-225
37	4-メチル7a-2b	4-メチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	81% (塩酸塩)	255-257
38	4-メチル7a-2b	2,4-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	100% (塩酸塩)	248-250
39	4-メチル7a-2b	2,5-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	86% (塩酸塩)	248-249
40	4-メチル7a-2b	3,4-ジメチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	88% (塩酸塩)	237-238
41	4-メチル7a-2b	2-エチル7a-2b	(CH ₂) ₃ gH ₂	53% (塩酸塩)	154-158

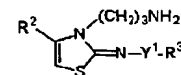
【0063】表4
【化32】

38

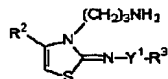
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
43	4-メチル7a-2b	3-メチル7a-2b	84% (塩酸塩)	170-174
44	4-メチル7a-2b	4-メチル7a-2b	100% (塩酸塩)	231-242
45	4-メチル7a-2b	3,4-ジメチル7a-2b	85% (塩酸塩)	248-250
46	4-メチル7a-2b	4-ブチル7a-2b	100% (塩酸塩)	258-268
47	4-メチル7a-2b	5-メチル7a-2b	100% (塩酸塩)	83-88
48	4-メチル7a-2b	α-メチル7a	61% (塩酸塩)	油状物
49	4-メチル7a-2b	7a-2b	100% (塩酸塩)	203-208
50	4-メチル7a-2b	3-メチル7a-2b	87% (塩酸塩)	油状物
51	4-メチル7a-2b	4-エチル7a-2b	41% (塩酸塩)	75-77
52	4-メチル7a-2b	2-(4-エチル7a-2b)	27% (塩酸塩)	128-132
53	4-メチル7a-2b	4-ブチル7a-2b	61% (塩酸塩)	248-249
54	3,4-ジメチル7a-2b	7a-2b	100% (塩酸塩)	258-259
55	3,4-ジメチル7a-2b	3-メチル7a-2b	97% (塩酸塩)	218-220
56	3,4-ジメチル7a-2b	4-メチル7a-2b	100% (塩酸塩)	246-247
57	3,4-ジメチル7a-2b	2,4-ジメチル7a-2b	97% (塩酸塩)	235-238
58	3,4-ジメチル7a-2b	3,4-ジメチル7a-2b	69% (塩酸塩)	243-245
59	3,4-ジメチル7a-2b	4-ブチル7a-2b	88% (塩酸塩)	240-244

表5
【化33】

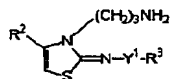
実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
60	3,4,5-トリメチル7a-2b	7a-2b	86% (塩酸塩)	135-139
61	3,4,5-トリメチル7a-2b	4-メチル7a-2b	87% (塩酸塩)	223-225
62	3,4,5-トリメチル7a-2b	2,4-ジメチル7a-2b	88% (塩酸塩)	233-238
63	3,4,5-トリメチル7a-2b	3,4-ジメチル7a-2b	87% (塩酸塩)	230-233
64	2,4,5-トリメチル7a-2b	4-メチル7a-2b	76% (塩酸塩)	232-233
65	4-(メチル7a-2b)-7a-2b	7a-2b	87% (塩酸塩)	156-160
66	3,4-(ジメチル7a-2b)-7a-2b	7a-2b	61% (塩酸塩)	226-228
67	3,4-(ジメチル7a-2b)-7a-2b	2-メチル7a-2b	80% (塩酸塩)	248-251
68	3,4-(ジメチル7a-2b)-7a-2b	3-メチル7a-2b	100% (塩酸塩)	247-250
69	3,4-(ジメチル7a-2b)-7a-2b	4-メチル7a-2b	37% (塩酸塩)	250-259

【0064】表6
【化34】

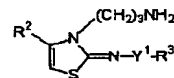
実施例	2a	Y・Za	収率	融点℃
70	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロベンゼン	76% (再結晶)	210-214
71	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロベンゼン	55% (再結晶)	21-70
72	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,3-ジフルオロ- ベンゼン	74% (再結晶)	210-212
73	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	82% (再結晶)	212-215
74	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	100% (再結晶)	210-211
75	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	89% (再結晶)	217-219
76	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	98% (再結晶)	219-222
77	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	82% (再結晶)	212-214
78	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	82% (再結晶)	254-256
79	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	89% (再結晶)	235-237

表 7
【化35】

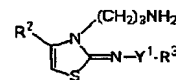
実施例	2a	Y・Za	収率	融点℃
80	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	75% (再結晶)	171-174
81	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	88% (再結晶)	174-176
82	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	82% (再結晶)	216-217
83	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	75% (再結晶)	221-223
84	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	84% (再結晶)	151-153
85	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	55% (再結晶)	209-211
86	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	80% (再結晶)	154-156
87	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	122% (再結晶)	244-246
88	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	74% (再結晶)	225-226
89	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	55% (再結晶)	216-218

【0065】表 8
【化36】

実施例	2a	Y・Za	収率	融点℃
90	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロベンゼン	45% (再結晶)	214-216
91	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロベンゼン	100% (再結晶)	212-214
92	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	72% (再結晶)	215-219
93	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロベンゼン	81% (再結晶)	118-119
94	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	6-クロロ- ベンゼン	85% (再結晶)	215-219
95	3,4-ジフルオロ- ベンゼン	6-クロロ- ベンゼン	78% (再結晶)	112-114
96	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	82% (再結晶)	117-119
97	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	88% (再結晶)	118-119
98	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	89% (再結晶)	84-86
99	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	88% (再結晶)	219-225

【0066】表 9
【化37】

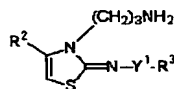
実施例	2a	Y・Za	収率	融点℃
100	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	7a-2	78% (再結晶)	214-217
101	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	3,4,6-トリクロロ- ベンゼン	89% (再結晶)	217-219
102	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	59% (再結晶)	212-214
103	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	100% (再結晶)	119-112
104	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	3,4,6-トリクロロ- ベンゼン	80% (再結晶)	719-721
105	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	80% (再結晶)	218-244
106	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	100% (再結晶)	118-212
107	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	51% (再結晶)	218-219
108	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	86% (再結晶)	221-223
109	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	60% (再結晶)	69-73
110	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	2,4,6-トリクロロ- ベンゼン	100% (再結晶)	238-241
111	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	4,6-ジフルオロ- ベンゼン	89% (再結晶)	226-228

【0067】表 10
【化38】

実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
112	4-ブロモフェニル	4-メチルフェニル	70% (再結晶)	254-255
113	4-ブロモフェニル	4-メチルフェニル-7-メチル	15% (再結晶)	219-219
114	4-ブロモフェニル	2-メチルフェニル	84% (再結晶)	244-245
115	4-ブロモフェニル	3-メチルフェニル	89% (再結晶)	235-237
116	4-ブロモフェニル	4-メチルフェニル	69% (再結晶)	261-262
117	4-ブロモフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	100% (再結晶)	289-289
118	4-ブロモフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	27% (再結晶)	229-229
119	4-ブロモフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	81% (再結晶)	235-237
120	4-ブロモフェニル	4-メチル-2-メチルフェニル	61% (再結晶)	184-185
121	4-ブロモフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	97% (再結晶)	232-234
122	4-ブロモフェニル	2-メチルフェニル	81%	抽出物
123	4-ブロモフェニル	7-メチル	81% (再結晶)	230-232
124	4-ブロモフェニル	2-メチルフェニル	83%	83-85
125	4-ブロモフェニル	6-メチル-2-メチルフェニル	84%	145-148
126	4-ブロモフェニル	6-メチル-2-メチルフェニル	83%	125-127

【0068】表11

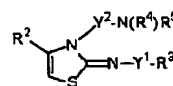
【化39】



実施例	R ²	Y ¹ -R ³	収率	融点℃
127	4-ブロモフェニル	7-メチル	24% (再結晶)	187-189
128	4-ブロモフェニル	3-メチル-2-メチルフェニル	94%	抽出物
129	4-ブロモフェニル	2-メチル-6-メチルフェニル	47% (再結晶)	86-88
130	4-ブロモフェニル	4-メチル-6-メチルフェニル	61%	抽出物
131	2,4,6-トリメチルフェニル	7-メチル	70% (再結晶)	195-197
132	4-ブロモフェニル	7-メチル	62% (再結晶)	241-242
133	4-ブロモフェニル	7-メチル	80% (再結晶)	222-224
134	4-ブロモフェニル	4-メチル-2-メチルフェニル	46% (再結晶)	125-129
135	4-ブロモフェニル	7-メチル	96% (再結晶)	161-165
136	2-メチル	7-メチル	88%	抽出物
137	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	64% (再結晶)	158-159
138	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	93% (再結晶)	190-195
139	4-メチル-2-メチルフェニル	4-メチル-7-メチル	88% (再結晶)	250-252
140	4-メチル-2-メチルフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	94% (再結晶)	244-246
141	4-メチル-2-メチルフェニル	2,4,6-トリメチルフェニル	92% (再結晶)	238-241

【0069】表12

【化40】



実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点℃
142	3,4-ジメチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	100% (再結晶)	231-233
143	3,4-ジメチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	76% (再結晶)	210-211
144	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	100% (再結晶)	224-226
145	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	84% (再結晶)	220-222
146	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	77%	127-129
147	4-メチル-2-メチルフェニル	2-メチル-6-メチルフェニル	(CH2)3NH2	87%	83-85
148	4-メチル-2-メチルフェニル	2-メチル-6-メチルフェニル	(CH2)3NH2	82%	158-159
149	4-メチル-2-メチルフェニル	7-メチル	(CH2)3NH2	95%	抽出物

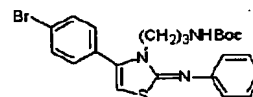
10

20 【0070】実施例150

N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[(3-メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

(1) t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化41】



30

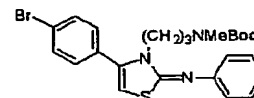
参考例4で得られる t-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート(3g)、2-ブロモ-4'-プロモアセトフェノン(2.97g)、炭酸カリウム(2.01g)とN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)を用い、実施例8(1)と同様に反応を行い、標題化合物(2.90g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (9H, s), 1.65 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6), 5.73 (1H, m), 5.79 (1H, s), 7.04-7.14 (3H, m), 7.24-7.37 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4)

40

【0071】(2) t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート

【化42】



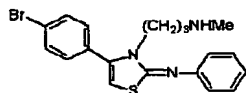
50 t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フ

フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(250mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(26mg、60%オイルディスパーション)を添加し15分間撹拌した。反応混合物にヨウ化メチル(41μl)を加え室温に戻し6時間撹拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル(10:1))で精製し、標題化合物(249mg)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=7.5), 5.76 (1H, s), 7.03-7.08 (3H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0072】 (3) N-{4-(4-プロモフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【化43】



t-ブチル 3-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート(200mg)を用い、実施例8(2)と同様に反応を行い、標題化合物(149mg)を得た。

融点: 143-148℃

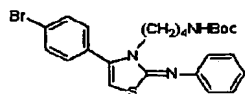
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.84 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=6.8), 3.92 (2H, t, J=6.8), 5.80 (1H, s), 7.05-7.10 (3H, m), 7.26 (2H, d, J=8.4), 7.36 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4)

【0073】 実施例151

N-{4-(4-プロモフェニル)-3-[4-(メチルアミノ)ブチル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

(1) t-ブチル 4-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチルカルバメート

【化44】



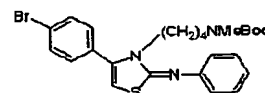
参考例21で得られるt-ブチル 4-(アニリノカルボチオイルアミノ)ブチルカルバメート(1.5g)、2-プロモ-4'-プロモアセトフェノン(1.42g)、炭酸カリウム(962mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(35ml)を用い、実施例8(1)と同様に反応を行い、標題化合物(2.1g)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36-1.40 (11H, m), 1.67 (2H, m),

3.09 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7.5), 4.90 (1H, m), 5.75 (1H, s), 7.03-7.09 (3H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0074】 (2) t-ブチル 4-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチル(メチル)カルバメート

【化45】



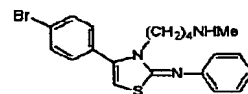
t-ブチル 4-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチルカルバメート(250mg)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(205mg)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.29-1.50 (11H, m), 1.59 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.8), 5.75 (1H, s), 7.03-7.07 (3H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

(3) N-{4-(4-プロモフェニル)-3-[4-(メチルアミノ)ブチル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【0075】

【化46】



上記(2)で得られた化合物(205mg)を用い、実施例8(2)と同様に反応を行い、標題化合物(158mg)を得た。

融点: 56-57℃

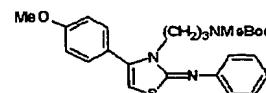
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.0), 3.82 (2H, t, J=7.5), 5.76 (1H, s), 7.05-7.09 (3H, m), 7.26 (2H, d, J=8.4), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0076】 実施例152

N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

(1) 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート

【化47】



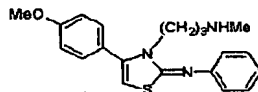
実施例9(1)の方法で得られるt-ブチル 3-[4-(4-

ーメトキシフェニル)ー2-(フェニルイミノ)チアゾールー3(2H)ーイル]プロピルカルバメート(1.4 g)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(740 mg)を無色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.39 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7.5), 3.86 (3H, s), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.8), 7.04-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)

【0077】 (2) N-{4-(4-メトキシフェニル)ー3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾールー2(3H)ーイリデン}アニリン

【化48】



上記(1)で得られた化合物(74 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(750 mg)を塩酸塩として得た。

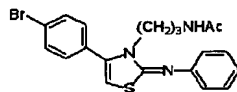
融点: 143-146°C

¹H-NMR (CDCl₃, フリー体): δ 1.77 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=6.8), 3.86 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=7.0), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.8), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)

【0078】 実施例153

N-{3-[4-(4-プロモフェニル)ー2-フェニルイミノチアゾールー3(2H)ーイル]プロピル}アセトアミド

【化49】



実施例132で得られるN-[3-(3-アミノプロピル)ー4-(4-プロモフェニル)ーチアゾールー2(3H)ーイリデン]アニリン塩酸塩(730 mg)とトリエチルアミン(0.77 ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において無水酢酸を滴下した。同温において2時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールより結晶化し、標題化合物(580 mg)を得た。

融点: 155-157°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.66 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.4), 5.81 (1H, s), 7.05-7.12 (3H, m), 7.12-7.40 (5H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4)

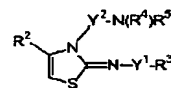
【0079】 実施例154~167

実施例153と同様の方法により、各種アミノ体と無水酢酸を反応させて表13に示されるアミド化合物を得

た。

表13

【化50】

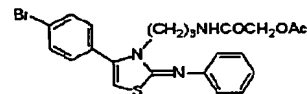


実施例	R ¹	Y ¹ -R ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点
154	4-メトキシフェニル	72-8	(CH ₂) ₃ NHAc	88%	97-98
155	4-メトキシフェニル	72-8	(CH ₂) ₃ NHAc	72%	143-145
156	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	78%	137-138
157	4-メトキシフェニル	2,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	70%	138-139
158	4-メトキシフェニル	2,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	100%	油状物
159	4-メトキシフェニル	3,4,5-トリメトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	84%	138-140
160	4-メトキシフェニル	5-メトキシ-2-ピリジル	(CH ₂) ₃ NHAc	50%	144-146
161	3,4,5-トリメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	87-90
162	3,4,5-トリメトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	96%	143-145
163	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	28%	118-123
164	3,4-(メチルアミノ)フェニル	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	78%	168-169
165	4-7メトキシフェニル	1-7メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	95%	159-160
166	4-7メトキシフェニル	2-7メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	140-141
167	4-7メトキシフェニル	4-7メトキシフェニル	(CH ₂) ₃ NHAc	88%	157-158

【0080】 実施例168

2-({3-[4-(4-プロモフェニル)ー2-(フェニルイミノ)ーチアゾールー3(2H)ーイル]プロピル}アミノ)ー2-オキシエチル アセテート

【化51】



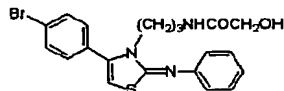
実施例132で得られるアミノ化合物(1.21 g)とトリエチルアミン(800 mg)をテトラヒドロフラン(15 ml)に懸濁し、窒素雰囲気下室温においてアセトキシアセチルクロリド(466 mg)を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルムーメタノール(97:3)]で精製し、標題化合物(1.1 g)を得た。

融点: 156-159°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.56 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.1), 4.46 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4), 7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4), 8.01 (1H, t, J=5.9)

実施例169

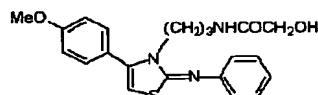
【化52】



熔点: 185—186℃

【0081】 实施例 170

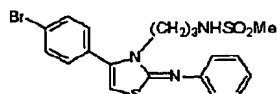
【化53】



¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.69 (2H, m), 2.74 (1H, t, J=5.5), 3.31 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-3.94 (4H, m), 5.75 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8), 7.05-7.11 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, m)

【0082】 实施例 1 7 1

【化54】



10

融点：128—134℃

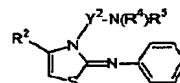
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.69 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.0), 5.84 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.06-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2), 7.36 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.2)

【0083】 实施例 172~174

実施例 171 と同様の方法により、実施例 132 または実施例 9 の方法で得られるアミノ体と塩化メタンスルホンまたは塩化 p-トルエンスルホンとを反応させて表 14 に示されるスルホンアミド化合物を得た。

表 14

【化55】



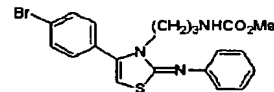
実 例	試 料	Y-N(%)	収 率	融点℃
172	4-β-Hydroxy-2-Naphthol	0.05% NHCN	41%	178-181
173	4-β-Hydroxy-2-Naphthol	0.05% NHT	41%	178-180
174	4-β-Hydroxy-2-Naphthol	0.05% NHT	61%	177-181

30 Tsはトシル基を表す。

【0084】 实施例 175

メチル 3-[4-(4-プロモフェニル)-2-(フェニ
ルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバ
メート

【化56】



40 実施例 1 3 2 で得られるアミノ化合物(1.21 g)とトリエチルアミン(800 mg)をテトラヒドロフラン(15 ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温においてクロロ蟻酸メチル(322 mg)を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール(95：5))で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

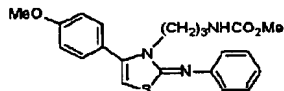
融点: 132—134℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.62 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.4), 5.77 (1H, s), 6.02 (1H, m), 7.03-7.10 (3H, m), 7.21-7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4)

【0085】実施例176

メチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化57】



実施例9の方法で得られるアミノ化合物(1.2 g)を用い、実施例175と同様の方法により標題化合物(6.98 mg)を得た。

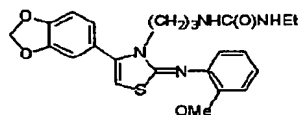
融点: 106-108℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.61 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.3), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, m), 6.97 (2H, d, J=8.6), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m)

【0086】実施例177

N-{3-[2-(2-メトキシフェニル)-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)イミノチアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-エチルウレア

【化58】



実施例67で得られるアミノ化合物(200 mg)とトリエチルアミン(0.13 ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中においてイソシアン酸エチル(38 μl)を滴下した。同温において1.5時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(147 mg)を得た。

融点: 134-136℃

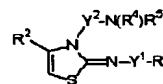
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.02 (3H, t, J=7.2), 1.54 (2H, m), 3.09-3.16 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.1), 4.29 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.05 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.83-6.86 (3H, m), 6.99-7.26 (4H, m)

【0087】実施例178~183

実施例177と同様の方法により、実施例9、実施例79または実施例108の方法で得られるアミノ体とイソシアン酸エチルまたはイソチオシアン酸エチルを反応させて表15に示されるウレアおよびチオウレア化合物を得た。

表15

【化59】

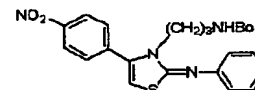


実施例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	収率	融点℃
178	4-(4-メトキシフェニル)	7-ニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=O)NHEt	82%	128-132
179	3,4-(1,5)ベンジジメチルフェニル	4-ブト-2,5-ジメチルフェニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=O)NHEt	70%	155-160
180	4-(4-メトキシフェニル)	4-ブト-2,5-ジメチルフェニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=O)NHEt	82%	152-158
181	4-(4-メトキシフェニル)	7-ニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=S)NHEt	100%	180-183
182	3,4-(1,5)ベンジジメチルフェニル	4-ブト-2,5-ジメチルフェニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=S)NHEt	82%	176-177
183	4-(4-メトキシフェニル)	4-ブト-2,5-ジメチルフェニル	(CH ₂) ₃ NH-C(=S)NHEt	76%	185-188

【0088】実施例184

(1) t-ブチル 3-[4-(4-ニトロフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

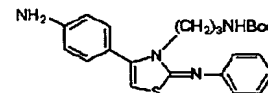
【化60】



参考例4で得られるt-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート(6.2 g)、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン(4.9 g)とエタノール(50 ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。1時間後反応混合物を放冷し、生じた結晶を濾別し、標題化合物(8.84 g)を臭化水素酸塩として得た。

(2) t-ブチル 3-[4-(4-アミノフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化61】

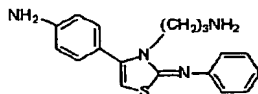


上記(1)で得られた化合物(1 g)、10%パラジウム/活性炭(200 mg)とメタノール(50 ml)の混合物を室温常圧において水素添加した。3時間後反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(98:2))で精製し、標題化合物(640 mg)を得た。

51

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.63 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.86 (2H, brs), 3.94 (2H, t, J=6.6), 5.70 (1H, s), 5.96 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.6), 7.02-7.36 (7H, m)

【0089】 (3) 4-[4-(アミノフェニル)-3-(3-アミノプロピル)-チアゾール-2-イリデン]アニリン
【化62】



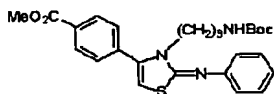
上記(2)で得られた化合物(640mg)を実施例9(2)と同様の方法により反応し、標題化合物(550mg)を塩酸塩として得た。

融点: 254-257℃

【0090】 実施例185

(1) メチル 4-{3-[3-(t-ブチトキシカルボニル)アミノ]プロピル-2-(フェニルイミノ)-2,3-ジヒドロチアゾール-4-イル}ベンゾエート

【化63】

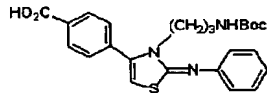


参考例4で得られる t-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート(6.19g)、2-ブromo-4'-(メトキシカルボニル)アセトフェノン(5.14g)とメタノール(51ml)を用い、実施例10(1)と同様に反応を行い、標題化合物(8.84g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.96-4.00 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.87 (1H, s), 7.05-7.38 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3), 8.13 (2H, d, J=8.3)

【0091】 (2) 4-{3-[3-(t-ブチトキシカルボニル)アミノ]プロピル-2-(フェニルイミノ)-2,3-ジヒドロチアゾール-4-イル}安息香酸

【化64】

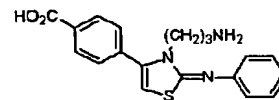


上記(1)で得られた化合物(4.68g)、1N-水酸化ナトリウム水溶液(15ml)とメタノール(30ml)の混合物を2時間加熱還流を行った。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え生じる個体を濾別し標題化合物(3.85g)を得た。

【0092】 (3) 4-[3-(3-アミノプロピル)-2-(フェニルイミノ)-2,3-ジヒドロチアゾール-4-イル]安息香酸

52

【化65】



上記(2)で得られた化合物(300mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(250mg)を塩酸塩として得た。

融点: 248-252℃

10 【0093】 下記実施例では、構造の確認はNMRおよびLC/MSにて行った。LC/MSの機器および条件は以下の通りである。

API 150EX (PE SCIEX社)、

イオン化法: ESI、

電圧: 40eV

カラム: Mightysil RP-18 GP (関東化学)、

流速: 3.5ml/min、

検出波長: 220nm

20 分析条件(A液: 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、B液: 0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液):

A法: 0.0min (B液濃度: 10%) → 0.5min (B液濃度: 10%) → 4.2min (B液濃度: 99%)、

B法: 0.0min (B液濃度: 40%) → 0.5min (B液濃度: 40%) → 4.2min (B液濃度: 99%)

【0094】 実施例186~207

実施例10または11と同様の方法により、各種α-ブロメトンとチオウレアを反応させて表16に示される化合物を得た。

表16(その1)

40

53

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
186		397	398	A	3.97
187		398	399	A	3.55
188		399	400	A	3.04
189		431	432	A	3.04
190		439	439	A	2.79

【0095】表16(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
191		396	397	A	2.70
192		418	419	A	3.35
193		462	463	A	3.70
194		398	399	A	3.08
195		413	413	A	2.88

【0096】表16(その3)

54

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
196		426	427	A	2.90
197		440	441	A	2.94
198		454	455	A	3.02
199		396	397	A	3.16
200		341	342	A	2.96

【0097】表16(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
201		426	426	A	2.90
202		401	402	A	2.68
203		408	410	A	2.84
204		392	393	A	2.97
205		410	420	A	2.42

【0098】表16(その5)

【0099】

55

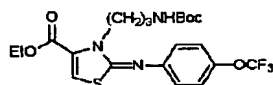
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
206		259	260	A	3.04
207		271	272	A	3.01

【0100】実施例208

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

(1) チル 3-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]-2,3-ジヒドロチアゾール-4-カルボキシレート

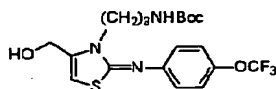
【化66】



参考例40で得た、tert-ブチル 3-[[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノカルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート(10.0g)、2-プロモピルビン酸エチル(3.29ml)とエタノール(50ml)を用い、実施例10(1)と同様に反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサノン酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(7.71g)を白色個体として得た。

【0101】(2) tert-ブチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化67】

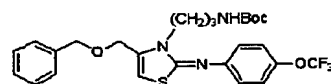


水素化リチウムアルミニウム(1.0g)をテトラヒドロフラン(200ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中において上記(2)で得た化合物(3.0g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を滴下した。1時間後反応混合物に水を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムをつぶした後、10N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。生じたスラリーを硫酸ナトリウムで乾燥の後、濾液を減圧濃縮し標題化合物(2.61g)を得た。

【0102】(3) tert-ブチル 3-[4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

56

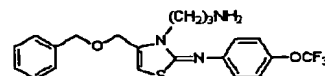
【化68】



上記(2)で得られた化合物(313mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(56mg、60%オイルディスパーション)を添加し30分間攪拌した。反応混合物に臭化ベンジル(179mg)を加え室温に戻し1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下10%クエン酸水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサノン酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(137mg)をオイルとして得た。

【0103】(4) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化69】



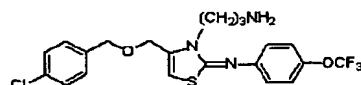
上記(3)で得られた化合物(137mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(133mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: 438(MH⁺)、保持時間3.52min(条件A)

【0104】実施例209

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[[4-(4-クロロベンジル)オキシ]メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化70】



実施例208(2)で得られた化合物(313mg)と4-クロロベンジルブロマイド(216mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(152mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z=472(MH⁺)、保持時間3.72min(条件A)

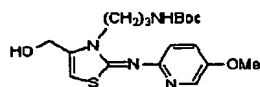
【0105】実施例210

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

(1) tert-ブチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-[(5-メトキシ-2-ピリジル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化71】

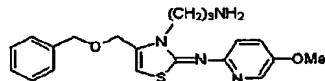
57



参考例62で得た、*tert*-ブチル 3-[(5-メトキシ-2-ピリジルアミノカルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート(10.0 g)を用い、実施例208(1)、(2)と同様に反応を行い、標題化合物(4 g)を淡黄色個体として得た。

【0106】(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジニアミン

【化72】



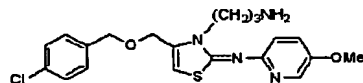
上記(1)で得られた化合物(283 mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(128 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 385 (MH⁺), 保持時間2.99 min (条件A)

【0107】実施例211

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(4-クロロベンジル)オキシ]メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジニアミン

【化73】



実施例210(1)で得られた化合物(276 mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(92 mg)を塩酸塩として得た。

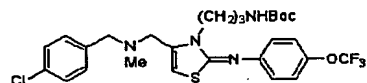
LC/MS: m/z = 419 (MH⁺), 保持時間3.21 min (条件A)

【0108】実施例212

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

(1) *tert*-ブチル 3-[4-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル]-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化74】



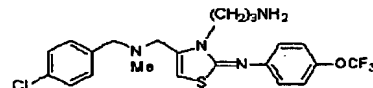
実施例208(2)で得た化合物(300 mg)とトリエチルアミン(101 mg)をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、氷冷下塩化メタンスルホニル(115 mg)を滴下した。同温において1.5時間攪拌後、反応混合物にN-メチル-4-クロロベンジルアミン(1.04 g)

58

を滴下しさらに1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)]で精製し、標題化合物(83 mg)を油状物として得た。

【0109】(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化75】



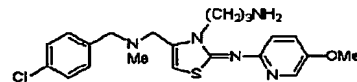
上記(1)で得られた化合物(80 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(83 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 485 (MH⁺), 保持時間3.43 min (条件A)

20 【0110】実施例213

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジニアミン

【化76】



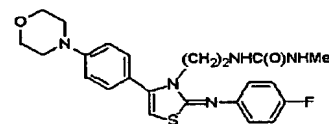
実施例210(1)で得た化合物(200 mg)を用い、実施例212と同様に反応を行い、標題化合物(145 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 432 (MH⁺), 保持時間2.83 min (条件A)

【0111】実施例214

N-メチル-N'-{2-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]エチル}ウレア

【化77】



実施例194で得られたアミノ化合物(25 g、塩酸塩)、メチルイソシアネート(3.1 g)とトリエチルアミン50 mlを用い、実施例177と同様に反応を行い、メタノールから結晶化し標題化合物(12.93 g)を得た。

融点: 191-194℃

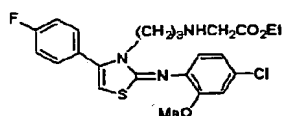
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.66 (3H, d, J=4.7), 3.24 (4H, t, J=4.8), 3.43 (2H, m), 3.86-3.89 (6H, m), 5.10-

5.60 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8), 7.03-7.05 (4H, m), 7.27 (2H, dd, J=1.9, J=8.2).

【0112】実施例 215

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシネート

【化78】



実施例 106 で得られる化合物 (25 g、フリーアミノ体)、トリエチルアミン (9.78 ml) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、氷冷下 40 分かけてプロモ酢酸エチル (7.21 ml) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (30:1)] で精製し、標題化合物 (24.7 g) を油状物として得た。

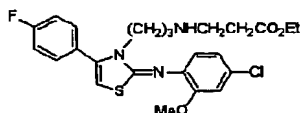
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J=7.2), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=6.8), 3.26 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=7.2), 4.13 (2H, q, J=7.2), 5.75 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.14 (2H, dd, J=8.4, J=8.6), 7.37 (2H, dd, J=5.3, J=8.6)

LC/MS: m/z = 478 (MH⁺), 保持時間 3.61 min (条件 A)

【0113】実施例 216

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニネート

【化79】



実施例 106 で得られる化合物 (1.74 g、フリーアミノ体) をエタノール (10 ml) に溶解し、氷冷下 15 分かけてアクリル酸エチル (0.48 ml) のエタノール (30 ml) 溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (30:1)] で精製し、標題化合物 (1.87 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J=7.2), 1.77 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.8), 2.57 (2H, t, J=6.8), 2.77 (2H, t, J=6.8), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=7.2),

4.09 (2H, q, J=7.2), 5.76 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, dd, J=8.6, J=8.6), 7.36 (2H, dd, J=5.3, J=8.6).

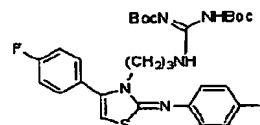
LC/MS: m/z = 492 (MH⁺), 保持時間 3.60 min (条件 A)

【0114】実施例 217

N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

(1) N,N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル-N'-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

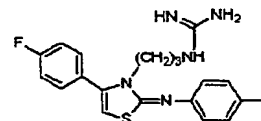
【化80】



実施例 116 で得られた化合物 (837 mg、フリーアミノ体) をエタノール (10 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、室温において 1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルイソチオウレア (639 mg) を添加し 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1)] で精製し、標題化合物 (1.12 g) を得た。

【0115】(2) N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

【化81】



上記 (1) で得られた化合物 (1.12 g) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (905 mg) を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 388 (MH⁺), 保持時間 2.81 min (条件 A)

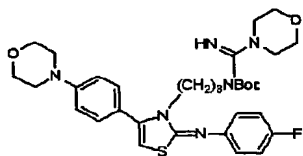
【0116】実施例 218

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボオキシイミダミド

(1) tert-ブチル 3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル[イミノ(モルホリノ)メチル]カルバメート

【化82】

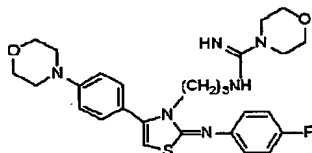
61



実施例195で得られた化合物(522mg、塩酸塩)をテトラヒドロフラン(30ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温においてKatritzky, A.R.らの方法(J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082)により合成した1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-モルホリノメタンイミン(1.16g)を加え一晩攪拌した。反応混合物に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、窒素雰囲気下室温において二炭酸ジ-*t*-ブチル(240mg)を加え、室温において6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(95:5)]で精製し、標題化合物(540mg)をアモルファスとして得た。

【0117】 (2) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボキシイミダミド

【化83】



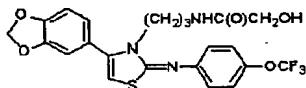
上記(1)で得られた化合物(535mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(467mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 525 (MH⁺)、保持時間2.98min(条件A)

実施例219

N-{3-[4-(1,3-ベンゾジオキサゾール-5-イル)-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-ヒドロキシアセトアミド

【化84】



実施例77で得られる化合物(600mg、フリーアミノ体)、2-ヒドロキシ酢酸(156mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(315mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に、塩酸1

62

ーエチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(394mg)を添加し、室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールから結晶化し、標題化合物(458mg)を得た。

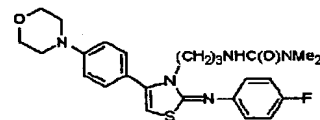
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.67 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=5.7), 3.81 (2H, t, J=7.9), 5.41 (1H, t, J=5.7), 6.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1), 7.01-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4), 7.71 (1H, m)

LC/MS: m/z = 496 (MH⁺)、保持時間3.49min(条件A)

【0118】 実施例220

N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N,N-ジメチルウレア

【化85】



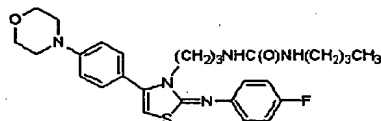
コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例195で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 μmol/ml)1mlにトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(118 μmol/ml)(500 μl)とN,N-ジメチルカルバモイルクロライドのテトラヒドロフラン溶液(58.9 μmol/ml)1mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にトリス-アミン樹脂(Argonaut社)約10mgとイソシアネート樹脂(Argonaut社)約20mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(18mg)を得た。

LC/MS: m/z = 484 (MH⁺)、保持時間3.29min(条件A)

【0119】 実施例221

N-ブチル-N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}ウレア

【化86】



50

コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例195で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml に *n*-ブチルイソシアネートのテトラヒドロフラン溶液(58.9 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にトリスーアミン樹脂(Argonaut社)約10 mg とイソシアネート樹脂(Argonaut社)約20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1 ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)、

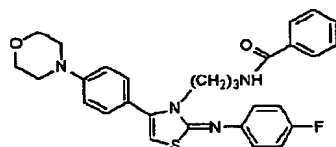
続いて水(2 ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1 ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(22 mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 512$ (MH^+)、保持時間3.649 min (条件A)

【0120】実施例222

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イール]プロピル}ベンズアミド

【化87】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例195で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml に安息香酸のテトラヒドロフラン溶液(58.9 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物のテトラヒドロフラン溶液(118 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 500 μl と塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液(118 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 500 μl を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム(2.5 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)、続いて水(2 ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1 ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物23 mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 517$ (MH^+)、保持時間3.55 min (条件A)

【0121】実施例223~312

以下、対応するアミノ化合物を用いて、反応を行い表17に示される化合物を得た。

表17(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
223		488	480	A	3.40	153
224		483	484	A	4.82	153
225		508	509	A	3.31	168
228		558	559	B	1.73	153

【0122】表17(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
227		479	480	A	3.56	153
228		507	508	A	3.83	168
229		504	505	A	3.01	153
230		484	485	A	3.18	222

【0123】表17(その3)

65

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
231		482	483	A	3.52	222
232		510	511	A	2.76	222
233		509	510	A	3.70	188
234		551	552	A	3.82	188

【0124】表17(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
235		541	542	A	3.95	188
236		553	554	A	3.54	153
237		507	508	A	3.34	153
238		550	551	A	3.87	188
239		528	527	A	3.41	220

【0125】表17(その5)

66

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
240		530	531	A	3.66	220
241		512	513	A	3.30	220
242		484	485	A	3.27	222
243		528	529	A	3.30	222
244		514	515	A	3.51	222

【0126】表17(その6)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
245		497	498	A	2.85	222
246		546	547	A	3.68	222
247		573	574	A	3.45	222
248		510	511	A	3.40	175
249		483	484	A	3.75	175

【0127】表17(その7)

67

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
250		484	485	A	3.52	210
251		504	505	A	3.38	210
252		488	489	A	3.14	215
253		512	513	A	3.18	218
254		433	434	A	3.10	217

【0128】表17(その8)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
255		454	455	A	2.90	217
256		457	458	A	2.94	218
257		522	523	A	3.13	218
258		482	483	A	3.48	177

【0129】表17(その9)

68

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
259		482	483	A	3.60	177
260		474	475	A	3.36	177
261		482	483	A	3.74	177
262		588	587	B	2.81	177
263		480	481	A	3.42	177

【0130】表17(その10)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
264		492	493	A	4.02	177
265		509	510	A	3.21	177
266		442	443	A	3.28	177
267		488	489	A	3.24	177

【0131】表17(その11)

69

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実例例
269		438	439	A	3.30	177
269		454	455	A	3.27	177
270		448	441	A	3.00	177
271		470	471	A	3.48	177

【0132】表17(その12)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実例例
272		487	488	A	3.04	177
273		502	503	A	3.14	177
274		484	485	A	3.58	177
275		508	509	A	3.69	177

【0133】表17(その13)

70

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実例例
276		538	537	A	3.98	177
277		558	587	A	3.78	177
278		558	557	A	3.88	177
278		548	550	A	3.88	177

【0134】表17(その14)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実例例
280		488	470	A	2.23	177
281		483	484	A	3.23	177
282		541	542	A	3.40	177
283		474	475	A	3.33	177
284		539	540	A	3.98	211

【0135】表17(その15)

71

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
285		537	538	A	3.76	221
286		517	518	A	3.47	221
287		531	532	A	3.88	221
288		549	550	A	3.73	221
289		579	580	A	3.99	221

【0136】表17(その16)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
290		545	546	A	3.70	221
291		551	552	A	3.60	221
292		559	560	A	3.62	221
293		412	413	A	3.40	221
294		407	408	A	3.42	221

【0137】表17(その17)

72

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
295		511	512	A	3.38	221
296		525	526	A	3.45	221
297		487	488	A	3.13	221
298		485	487	A	3.40	221
299		472	473	A	3.08	221

【0138】表17(その18)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
300		480	481	A	3.37	221
301		430	431	A	3.43	221
302		442	443	A	3.43	221
303		555	556	A	3.80	221
304		502	503	A	3.25	221
305		508	509	A	3.85	221

【0139】表17(その19)

73

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
306		542	543	A	3.99	221
307		455	456	A	3.56	221
208		429	430	A	2.74	221
209		508	509	A	3.64	175
310		545	546	A	3.58	220

【0140】表17(その20)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	参考 実施例
311		525	526	A	3.27	220
312		489	500	A	3.46	221

【0141】実施例313～319

以下、対応するBocで保護されたアミノ化合物を用いて、実施例150と同様の反応により、表18に示される化合物を得た。表18(その1)

74

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
313		405	406	A	3.24
314		433	434	A	3.48
315		449	450	A	3.41
316		483	494	A	3.42
317		482	484	A	3.56

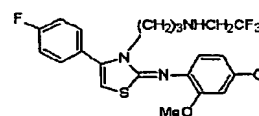
【0142】表18(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
318		455	456	A	3.07
319		470	471	A	3.02

【0143】実施例320

4-クロロ-N-[4-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-メトキシアニリン

【化88】



実施例106で得られる化合物(1.0g、フリーアミノ体)、トリエチルアミン(0.72ml)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合物に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルフォネート(592mg)を加え窒素雰囲気下2時間還流した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(85:15)]で精製し、標題化合物(800mg)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.72 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6), 3.04 (2H, q, J=9.5), 3.82 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.8), 5.77 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15 (2H, dd, J=8.8, J=8.6), 7.36 (2H, dd, J=5.3, J=8.8).

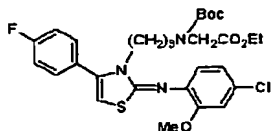
LC/MS: m/z = 474 (MH⁺), 保持時間 3.68 min (条件A)

[0144] 実施例 321

2-({3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)エタノール

(1) チル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシネート

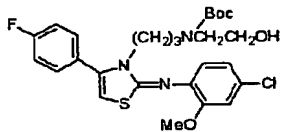
[化89]



実施例 215 で得られる化合物(24.6g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(11.26g)を加え、室温において2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物(27.7g)を油状物として得た。

[0145] (2) tert-ブチル 3-({3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート

[化90]

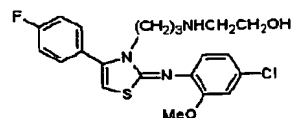


上記(1)で得られた化合物(3g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に水素化ほう素リチウム(170mg)を加え、室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製し、標題化合物(2.14g)をアモルファスとして得た。

[0146] (3) 2-({3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)エタノール

ール

[化91]



上記(2)で得られた化合物(850mg)を用い、実施例 9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(758mg)を塩酸塩として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.02 (2H, m), 2.89 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=5.3), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=2.2, J=8.4), 7.35-7.44 (4H, m), 7.67 (2H, dd, J=8.6, J=5.3), 9.10 (2H, br s).

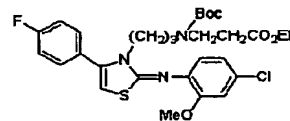
LC/MS: m/z = 436 (MH⁺), 保持時間 3.18 min (条件A)

[0147] 実施例 322

3-({3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)-1-プロパノール

(1) エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニネート

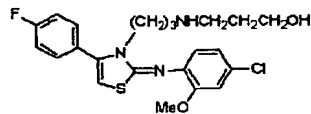
[化92]



実施例 216 で得られるアミノ化合物(1.87g)を用い、実施例 321(1)と同様の方法により標題化合物(2.16g)を油状物として得た。

[0148] (2) 3-({3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)-1-プロパノール

[化93]



上記(1)で得られた化合物(1.3g)を用い、実施例 321(2)、(3)と同様に反応を行い、標題化合物(889mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 450 (MH⁺), 保持時間 3.21 min (条件A)

[0149] 実施例 323~326

以下、対応するエステル化合物を用いて、実施例 321(2)と同様の反応により、表 19 に示される化合物を得た。

表 19

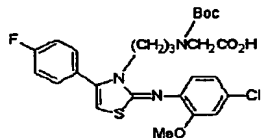
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析値	保持時間 (分)
322		499	500	A	3.10
294		524	516	A	3.46
325		432	433	A	3.91
328		509	510	A	3.46

【0150】 実施例 3 2 7

N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

(1) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

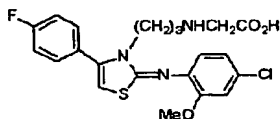
【化94】



実施例 3 2 1 (1) で得られた化合物 (3 g) のエタノール (5 ml) 溶液に 4 N-水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を滴下し、室温において 4 時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、10%クエン酸水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (2.92 g) を泡状物質として得た。

【0151】 (2) N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

【化95】



上記 (1) で得られた化合物 (665 mg) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (577 mg) を塩酸塩として得た。

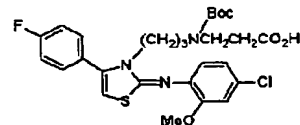
LC/MS: m/z = 450 (MH⁺)、保持時間 3.20 min (条件 A)。

【0152】 実施例 3 2 8

N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

(1) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

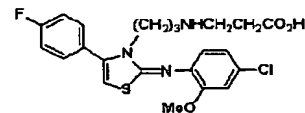
【化96】



実施例 3 2 2 (1) で得られたエステル化合物 (850 mg) を用い、実施例 3 2 7 (1) と同様に反応を行い、標題化合物 (715 mg) を泡状物質として得た。

【0153】 (2) N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

【化97】



30

上記 (1) で得られた化合物 (700 mg) を用い、実施例 9 (2) と同様に反応を行い、標題化合物 (588 mg) を塩酸塩として得た。

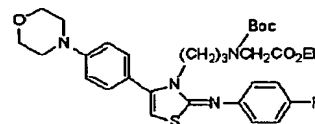
LC/MS: m/z = 464 (MH⁺)、保持時間 3.26 min (条件 A)。

【0154】 実施例 3 2 9

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

(1) エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシネート

【化98】

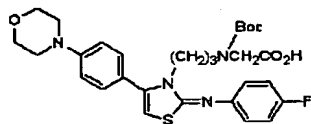


50 実施例 2 5 2 で得られるアミノ化合物 (3.3 g) を用

い、実施例321(1)と同様の方法により標題化合物(4.1g)を油状物として得た。

【0155】 (2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

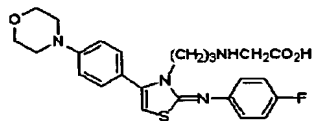
【化99】



上記(1)で得られた化合物(4.1g)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(3.0g)を泡状物質として得た。

(3) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

【化100】



上記(2)で得られた化合物(30mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(31mg)を塩酸塩として得た。

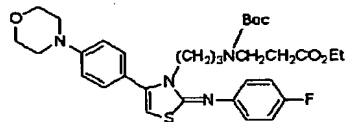
LC/MS: m/z = 471 (MH⁺), 保持時間2.92min (条件A)

【0156】 実施例330

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

(1) エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラネート

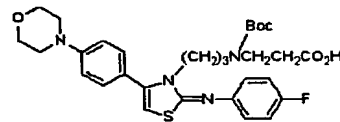
【化101】



実施例253で得られるアミノ化合物(900mg)を用い、実施例321(1)と同様の方法により標題化合物(1.08g)を油状物として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

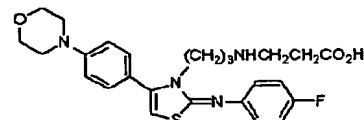
【化102】



上記(1)で得られた化合物(1.08g)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(800mg)を泡状物質として得た。

10 【0157】 (3) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

【化103】



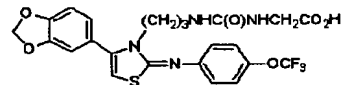
20 上記(2)で得られた化合物(300mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(310mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 485 (MH⁺), 保持時間3.13min (条件A)

【0158】 実施例331

N-[(3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]アミノ]カルボニル]グリシン

30 【化104】



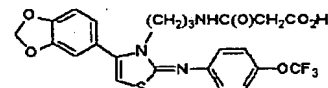
実施例277で得られた化合物(800mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物(726mg)を得た。

LC/MS: m/z = 539 (MH⁺), 保持時間3.50min (条件A)

【0159】 実施例332

40 3-[(3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]アミノ]-3-オキソプロパノイック アシッド

【化105】



実施例234で得られた化合物(800mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物(726mg)を得た。

81

LC/MS: $m/z = 524$ (MH^+), 保持時間 3.5 min (条件A)

【0160】実施例333

[2-((3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)アミノ)エトキシ]アセティックアシッド

(1) エチル [2-((tert-ブトキシカルボニル)3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)アミノ)エトキシ]アセテート

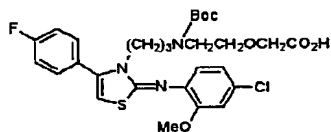
【化106】



実施例321(2)で得られた化合物(1.1g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(410mg、60%オイルディスパーション)を数回に分けて添加し30分間攪拌した。反応混合物にプロモ酢酸エチル(0.45ml)を加え室温に戻し6時間攪拌した。反応混合物を氷冷下5%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(8:2)]で精製し、標題化合物(980mg)を無色オイルとして得た。

【0161】(2) [2-((tert-ブトキシカルボニル)3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)アミノ)エトキシ]アセティックアシッド

【化107】

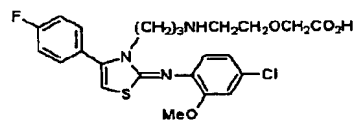


上記(1)で得られた化合物(950mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(762mg)を泡状物質として得た。

【0162】(3) [2-((3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)アミノ)エトキシ]アセティックアシッド

【化108】

82



上記(2)で得られた化合物(750mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(579mg)を塩酸塩として得た。

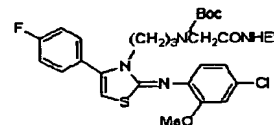
LC/MS: $m/z = 494$ (MH^+), 保持時間 3.27 min (条件A)

【0163】実施例334

N^2 -{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}- N^1 -エチルグリシンアミド

(1) N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^2 -{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}- N^1 -エチルグリシンアミド

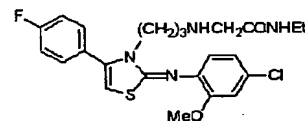
【化109】



実施例327(1)で得られるカルボン酸化合物(1.0g)、塩酸エチルアミン(297mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(418mg)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(394mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.27ml)を滴下し室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製し、標題化合物(929mg)を泡状物質として得た。

【0164】(2) N^2 -{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}- N^1 -エチルグリシンアミド

【化110】



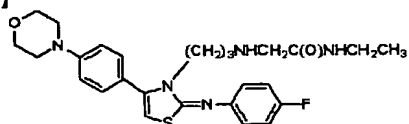
上記(1)で得られた化合物(900mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(850mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+), 保持時間 3.36 min (条件A)

【0165】実施例335

N^1 -エチル- N^2 -{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシンアミド

【化111】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例329(2)で得られる化合物のジクロロメタン溶液(43.8 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)1mlに、塩酸エチルアミンの N,N -ジメチルホルムアミド溶液(35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)1ml、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)1mlとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/ml Argonaut社)1mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、ジクロロメタン(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2ml)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2ml)に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂(Dowex 1-X8, OH型)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を濃縮し、表題化合物(6mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 498 (\text{MH}^+)$ 、保持時間3.01min(条件A)

【0166】実施例336~347

以下、実施例334または実施例335と同様の反応により、対応するカルボン酸化合物と各種アミンを反応させて、表20に示される化合物を得た。

表20(その1)

10

20

30

40

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析値	保持時間 (分)
336		504	505	A	3.59
337		520	521	A	3.33
338		462	463	A	3.14
339		482	483	A	3.18

【0167】表20(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析値	保持時間 (分)
340		489	490	A	2.89
341		555	556	A	3.11
342		497	498	A	2.88
343		525	526	A	3.18
344		513	514	A	2.90

【0168】表20(その3)

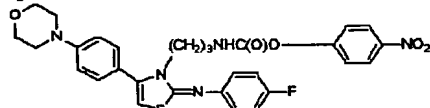
85

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
345		527	518	A	2.99
346		540	541	A	2.83
347		511	512	A	3.02

【0169】実施例348

4-ニトロフェニル 3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化112】



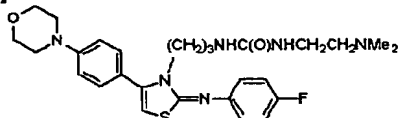
実施例195で得られた化合物(3.0g、塩酸塩)をテトラヒドロフラン(36ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中においてジイソプロピルエチルアミン(5ml)を滴下し30分間攪拌した。反応混合物にクロロ酢酸 4-ニトロフェニル(1.19g)を加え3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し、標題化合物(2.57g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.72 (2H, m), 3.23-3.30 (6H, m), 3.88 (4H, t, J=4.9), 3.99 (2H, t, J=6.2), 5.78 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.8), 7.02-7.10 (4H, m), 7.22-7.29 (5H, m), 8.21 (2H, dd, J=7.1, J=2.0).

【0170】実施例349

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-[3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]ウレア

【化113】



実施例348で得られた化合物(108mg)をジクロロメタン(3ml)に溶解し窒素雰囲気下、室温において

86

N,N-ジメチルエチレンジアミン(33mg)を加え1時間攪拌した。反応混合物に1%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(84mg)を淡黄色の個体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.66 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.22 (2H, t, J=7.2), 3.09-3.19 (4H, m), 3.24 (4H, t, J=4.8), 3.87-3.94 (6H, m), 4.68 (1H, t, J=4.9), 5.71 (1H, s), 5.94 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8), 6.98-7.06 (4H, m), 7.26 (2H, dd, J=7.0, J=1.9).

LC/MS: m/z = 527 (MH⁺), 保持時間 2.94 min (条件A)

【0171】実施例350~355

以下、実施例348、349と同様の反応により、表21に示される化合物を得た。

表21(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
350		455	458	A	3.12
351		469	470	A	3.18
352		512	513	A	2.92
353		552	553	A	2.98
354		628	627	A	2.80

【0172】表21(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
355		513	514	A	3.28

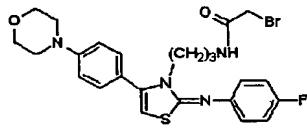
【0173】実施例356

2-ブromo-N-[3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]アセトアミド

【化114】

50

87

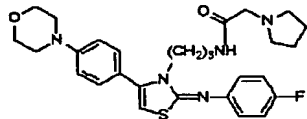


実施例195で得られた化合物(2.0g、塩酸塩)とプロモアセチルクロライド(663mg)を用い、実施例168と同様に反応を行い、アモルファスとして標題化合物(1.2g)を得た。

実施例357

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド

【化115】



実施例356で得られた化合物(200mg)、ピロリジン(0.32ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合物を室温において8時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:3)]で精製し、標題化合物(123mg)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.56-1.60 (4H, m), 1.70 (2H, m), 2.48 (4H, t, J=5.3), 3.07 (2H, s), 3.15-3.30 (6H, m), 3.86-3.92 (6H, m), 5.69 (1H, s), 6.92-7.06 (6H, m), 7.25 (2H, d, J=7.7), 7.85 (1H, t, J=6.1). LC/MS: m/z = 524 (MH⁺), 保持時間2.95min (条件A)

【0174】実施例358~361

以下、実施例357と同様の反応により、実施例356で得た化合物と各種アミンを反応させて、表22に示される化合物を得た。

表22

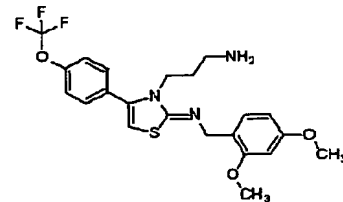
88

実施例 番号	構造	Exact IS	m/z	分析値	保持時間 (分)
358		558	560	A	3.14
359		545	548	A	3.83
360		497	498	A	2.82
361		497	498	A	2.82

【0175】実施例362

3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]-1-プロパンアミン

【化116】



参考例90で得られるチオウレア(3.40g)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルシロキシド(2.76g)のエタノール(90ml)溶液を22時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)]で精製し、環化体(1.32g)を得た。得られた環化体(1.20g)に4N塩酸/ジオキサン(12ml)を加え0.5時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物(0.87g)を塩酸塩として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.86 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2), 4.52 (2H, d, J=5.0), 6.57 (1H, dd, J=2.4, J=8.4), 6.64 (1H, d, J=2.4), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4), 7.55 (2H, d, J=8.6), 7.71 (2H, d, J=8.6), 8.96 (3H, brs), 11.13 (1H, m).

LC/MS: $m/z = 468$ (MH^+), 保持時間 3.18 min (条件A)

実施例 363~372

実施例 362 または 373 と同様の方法により、表 23 に示される化合物を得た。

【0176】表 23 (その 1)

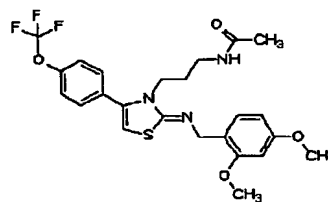
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
363		405	408	A	3.05	382
364		441	444	A	3.25	382
365		427	430	A	2.94	382
366		555	558	A	3.92	373
367		569	570	A	4.08	272
368		512	514	A	3.07	272
369		541	544	A	3.78	373

【0177】表 23 (その 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
370		483	484	A	3.88	373
371		511	512	A	3.91	373
372		539	540	A	4.19	373

【0178】実施例 373

N-{3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アセトアミド
【化117】



【0179】実施例 362 で得られる化合物 (250 mg、塩酸塩)、トリエチルアミン (0.22 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) の混合物に氷冷下無水酢酸 (48 μ l) を加え 2 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [2%メタノール/クロロホルム] で精製し、標題化合物 (230 mg) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.78-3.83 (8H, m), 4.21 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 7.27-7.40 (6H, m).

LC/MS: $m/z = 510$ (MH^+), 保持時間 3.59 min (条件A)

20 実施例 374~381

実施例 373 または 382 と同様の方法により、表 24 に示される化合物を得た。

【0180】表 24

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
374		447	448	A	3.44	373
375		557	558	A	3.8	382
376		543	544	A	3.92	382
377		529	530	A	3.29	382
378		575	576	A	3.98	382

【0181】表 24 (その 2)

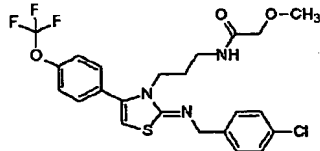
91

実施例 番号	構造	Exact MS	n/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
378		602	801	A	3.83	382
380		545	546	A	4.03	382
381		477	478	A	3.54	373

【0182】 実施例 382

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-メトキシアセトアミド

【化118】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 364 で得られる化合物 (フリーアミノ体) のテトラヒドロフラン溶液 (45.3 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml にメトキシ酢酸のテトラヒドロフラン溶液 (58.9 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1 ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物のテトラヒドロフラン溶液 (118 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 500 μl と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液 (118 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 500 μl を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム (2.5 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、続いて水 (2 ml) で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム (1 ml) で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

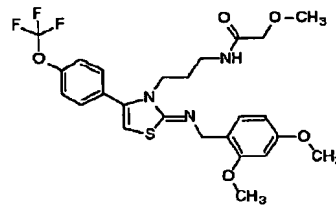
LC/MS: $m/z = 514$ (MH^+)、保持時間 3.76 min (条件 A)

【0183】 実施例 383

N-{3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-メトキシアセトアミド

【化119】

92



実施例 362 で得られる化合物 (960 mg、塩酸塩)、と 2-メトキシアセチルクロリド (0.2 ml) を用いて実施例 373 と同様に反応を行い、標題化合物 (260 mg) を得た。

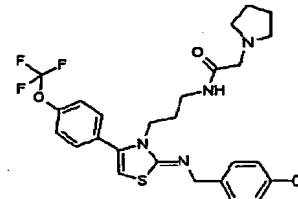
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (2H, m), 3.16-3.26 (5H, m), 3.70 (2H, s), 3.76-3.89 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.46-6.50 (2H, m), 7.26-7.33 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.8$), 7.48 (1H, m).

LC/MS: $m/z = 540$ (MH^+)、保持時間 3.69 min (条件 A)

【0184】 実施例 384

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド

【化120】



実施例 364 で得られる化合物 (100 mg、塩酸塩)、トリエチルアミン (108 μl) とテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物に氷冷下塩化 2-プロモアセチル (30 mg) を加え 1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] で精製し、反応中間体 (82 mg) を得た。得られた反応中間体 (80 mg)、トリエチルアミン (20 μl) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物にピロリジン (0.119 ml) を加え 1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [3% メタノール-クロロホルム] で精製した後、塩化し、標題化合物 (56 mg) を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 553$ (MH^+)、保持時間 3.33 min (条件 A)

実施例 385 ~ 401

実施例 384 または 402 と同様の方法により表 25 に示される化合物を得た。

表25(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
385		588	581	A	3.48	384
386		588	581	A	4.11	402
387		540	541	A	4.08	402
388		588	581	B	2.84	402
389		588	581	A	4.18	402
390		548	549	A	3.85	402
391		670	671	A	3.88	402

【0185】表25(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
392		580	581	A	4.08	402
393		578	571	A	4.13	402
394		608	609	B	3.08	402
395		574	575	A	4.1	402
396		528	529	A	3.82	402
397		600	601	A	4.01	402
398		438	440	A	2.48	402

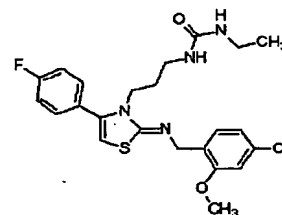
【0186】表25(その3)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
399		452	453	A	3.59	402
400		490	500	A	2.41	402
401		425	428	A	2.20	402

【0187】実施例402

N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-エチルウレア

【化121】



実施例363で得られる化合物(800mg、フリーアミン)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にイソシアヌ酸エチル(0.16ml)を加え2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロピルアルコールを加え

濾取し、標題化合物(453mg)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.94 (3H, t, J=7.2), 1.43 (2H, m), 2.93-3.06 (4H, m), 3.33 (1H, m), 3.81 (2H, t, J=6.2), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.06 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.1), 7.13 (2H, dd, J=8.6, J=8.4), 7.33 (2H, dd, J=8.6, J=5.3), 7.44 (1H, d, J=8.1).

LC/MS: m/z = 477 (MH⁺), 保持時間 3.60 min (条件A)

実施例403~408

実施例373、402または409と同様の方法により、表26に示される化合物を得た。

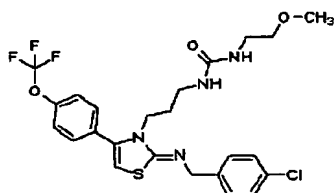
【0188】表26

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
403		513	514	A	3.79	402
404		513	514	A	3.79	373
405		554	555	A	3.73	373
406		574	575	A	4.12	373
407		555	556	A	3.28	408
408		581	582	A	3.33	409

【0189】実施例409

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-(2-メトキシエチル)ウレア

【化122】



実施例364で得られる化合物(1.54g、塩酸塩)、ジイソプロピルエチルアミン(1.94g)とテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に氷冷下クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.21g)を加え2時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、反応中間体(1.73g)を得た。得られた反応中間体(100mg)のジクロロメタン(5ml)溶液に2-メトキシエチルアミン(25mg)を加え2時間攪拌した後、反応混合物に5%水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にn-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)を加え濾取し、標題化合物(60mg)を得た。

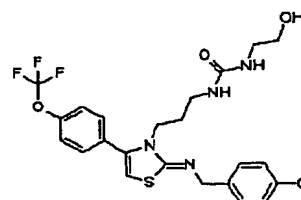
LC/MS: $m/z = 543$ (MH^+)、保持時間3.7

3min(条件A)

【0190】実施例410

{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

【化123】



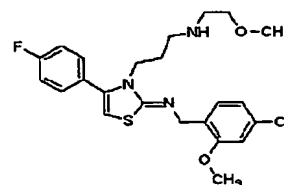
実施例409と同様の方法により、標記の化合物を得た。

LC/MS: $m/z = 529$ (MH^+)、保持時間3.56min(条件A)

【0191】実施例411

3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]-(2-メトキシエチル)-1-プロパンアミン

【化124】



実施例363で得られる化合物を常法に従いBoc化し、得られた化合物(1.00g)、水素化ナトリウム(0.24g)、ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を0.5時間攪拌した後、臭化2-メトキシエチルを加え6時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で精製した後、4N塩酸/ジオキサン(2ml)を加え3時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(185mg)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.73 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.8$), 2.61 (2H, t, $J=5.1$), 3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.1$), 3.82-3.86 (5H, m), 4.26 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=1.8$), 6.93 (1H, dd, $J=1.8$, $J=8.1$), 7.12 (2H, dd, $J=8.6$, $J=8.4$), 7.35 (2H, dd, $J=8.6$, $J=5.3$), 7.46 (1H, d, $J=8.1$).

LC/MS: $m/z = 465$ (MH^+)、保持時間3.1

3 min (条件A)

実施例412~416

実施例411と同様の方法により、表27に示される化合物を得た。

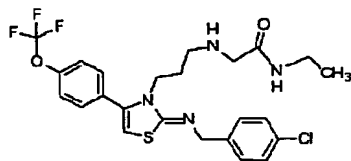
【0192】表27

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
412		525	528	A	3.27	411
413		549	550	A	3.73	411
414		488				411
415		527	528	A	3.42	411
416		541	542	A	3.48	411

【0193】実施例417

$N^2 - \{3 - [2 - [(4\text{-クロロベンジル})イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1,3\text{-チアゾール} - 3(2H)\text{-イル}]プロピル\} - N^1\text{-エチルグリシンアミド}$

【化125】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例427で得られる化合物を常法に従いBoc化し、得られた化合物のジクロロメタン溶液(43.8 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)に、塩酸エチルアミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)1ml、ジソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)1mlとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/ml Argonaut社)1mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入っ

たフィルターを通し、ジクロロメタン(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2ml)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2ml)に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂(Dowex 1-X8、OH型)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を濃縮し、標題化合物を得た。

LC/MS: $m/z = 527 (MH^+)$ 、保持時間3.3

4 min (条件A)

実施例418~426

実施例417または427と同様の方法により、表28に示される化合物を得た。

【0194】表28(その1)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
418		488	488	A	3.25	417
419		584	585	A	2.40	417
420		556	557	A	3.25	427
421		528	527	A	3.33	417
422		554	555	A	3.44	417
423		542	543	A	3.23	417
424		558	557	A	3.30	417
425		589	570	A	3.12	417

【0195】表28(その2)

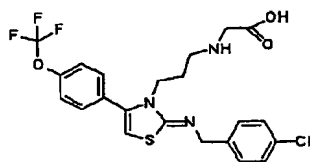
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
426		540	541	A	3.35	417

【0196】実施例427

$N - \{3 - [2 - [(4\text{-クロロベンジル})イミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1,3\text{-チアゾール} - 3(2H)\text{-イル}]プロピル\}グリシン$

【化126】

99



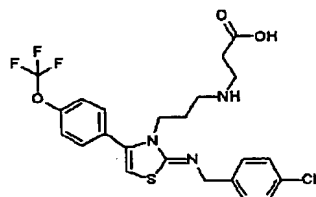
実施例415で得られる化合物を常法に従いBoc化し、得られた化合物(1.23g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)、エタノール(6ml)の混合物を2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に、4N塩酸/ジオキサン(2ml)を加え3時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物(148mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: $m/z = 500$ (MH^+)、保持時間3.31min (条件A)

【0197】実施例428

実施例427と同様の方法により、下記の化合物を得た。

【化127】

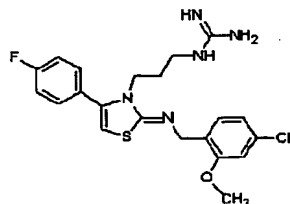


LC/MS: $m/z = 514$ (MH^+)、保持時間3.30min (条件A)

【0198】実施例429

N' - {3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

【化128】



実施例363で得られる化合物(800mg、フリーアミン)、1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルイソチオウレア(576mg)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合物を3時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)]で精製し、反応中間体(529mg)を得た。得られた反応中間体(1000mg)に4N塩酸/ジオキサン(20ml)を加え4時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩

100

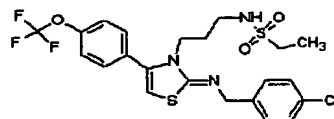
水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[10%メタノール-クロロホルム]で精製し、標題化合物(278mg)を得た。

LC/MS: $m/z = 448$ (MH^+)、保持時間3.08min (条件A)

【0199】実施例430

N' - {3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}エタンスルホンアミド

【化129】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例364で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1mlにトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(118 $\mu\text{mol}/\text{ml}$)(500 μl)とエタンスルホンクロライドのテトラヒドロフラン溶液(58.9 $\mu\text{mol}/\text{ml}$) 1mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にトリスアミン樹脂(Argonaut社)約10mgとイソシアネート樹脂(Argonaut社)約20mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムが入ったフィルターを通し、クロロホルム(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

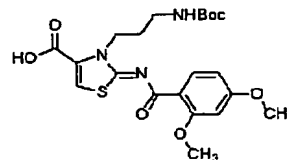
LC/MS: $m/z = 534$ (MH^+)、保持時間3.88min (条件A)

【0200】実施例431

3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド

(1) 3-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

【化130】



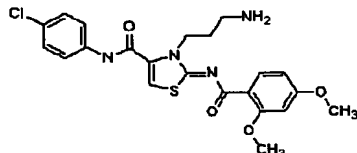
参考例71で得られるチオウレア(5.00g)、2-ブ

101

ロモピルビン酸エチル(1.74ml)とエタノール(130ml)の混合物を60℃で加熱撹拌した後、常法に従いBoc化し、得られたエステル化合物(2.46g)を常法に従い加水分解し、標題化合物を得た。

【0201】(2) 3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド

【化131】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち上記(1)で得られる化合物のジクロロメタン溶液(43.8 μmol/ml)に、4-クロロフェニルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 μmol/ml)1ml、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 μmol/ml)1mlとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/ml Argonaut社)1mlを加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)、続いて水(2ml)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、ジクロロメタン(1ml)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2ml)を加え室温で2時間撹拌の後、混合物を濃縮し、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 475 (MH⁺)、保持時間3.40 min (条件A)

実施例432~445

実施例431、362または373と同様の方法により、表29に示される化合物を得た。

【0202】表29(その1)

10

20

30

40

102

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
432		481	482	A	3.31	431
433		488	489	A	3.37	431
434		502	503	A	3.45	431
435		497	498	A	3.56	431
438		411	412	A	3.38	382
437		481	482	A	2.52	382

【0203】表29(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
438		419	420	A	3.38	382
439		441	442	A	3.36	382
440		451	452	A	3.66	382
441		411	412	A	3.43	382
442		585	586	A	4.04	373
443		609	610	B	2.6	373

【0204】表29(その3)

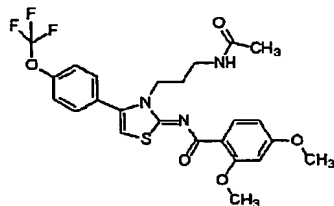
103

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
444		553	554	A	4.15	373
445		581	582	A	3.85	373

【0205】実施例446

N-[3-[3-(アセトアミノ)プロピル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

【化132】



参考例80で得られるチオウレア(1.00g)、2-プロモ-4'-(トリフルオロメトキシ)アセトフェノン(0.87g)とイソプロパノール(10ml)の混合物を70℃で1時間攪拌した後、放冷し固形物(1.32g)を濾取した。得られた固形物(3.00g)に25%臭化水素酸-酢酸(9ml)を加え、4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンで希釈し固形物(1.88g)を濾取した。得られた固形物(1.00g)、トリエチルアミン(0.70ml)、2,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(0.50g)とテトラヒドロフラン(7ml)の混合物を氷冷下0.5時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエンから結晶化し標題化合物(0.93g)を得た。

融点: 131-132℃

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.61-1.65 (5H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6.2), 6.54-6.57 (3H, m), 6.79 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.1), 7.43-7.46 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=7.0, J=2.0).

LC/MS: m/z = 524 (MH⁺), 保持時間 3.72 min (条件A)

実施例447~472

実施例373、446または431と同様の方法により、表30に示される化合物を得た。

【0206】表30(その1)

104

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
447		551	552	A	4	373
448		578	580	B	2.85	373
449		484	485	A	3.32	448
450		515	518	A	4.01	448
451		488	489	A	4.00	448
452		482	485	A	2.28	448
453		482	484	B	2.84	448

【0207】表30(その2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
454		481	482	A	4.08	448
455		489	470	B	2.35	448
456		482	484	B	2.08	448
457		507	508	A	4.05	448
458		468	470	A	4.02	448
459		548	550	B	2.75	448

【0208】表30(その3)

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	Exact MS	μ/ϵ	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
480		477	478	A	4.08	448
481		518	517	A	3.84	431
482		522	521	A	3.81	431
483		530	531	A	3.73	431
484		544	545	A	3.8	431
485		528	548	A	3.89	431
488		481	482	A	3.83	373

[0209] 表30(その4)

実施例 番号	構造	Exact MS	μ/ϵ	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
487		523	524	A	4.18	448
488		492	494	B	2.78	448
489		493	494	B	2.87	448
470		497	498	B	3.34	448
471		497	498	B	3.38	448
472		509	510	A	3.77	373

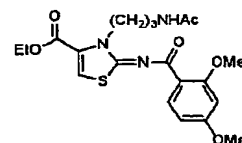
[0210] 実施例473

N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-
(([(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)メチル)チ
アゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベン
ズアミド

(1) エチル 3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-

2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-
ジヒドロチアゾール-4-カルボキシレート

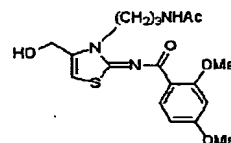
[化133]



参考例93で得たチオウレア(24.64g)、プロモピ
ルビン酸エチル(10ml)とエタノール(700ml)の
混合物を窒素雰囲気下70℃において加熱攪拌した。5
時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより
結晶化し表題化合物(29.36g)を臭化水素酸塩とし
て得た。

[0211] (2) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-
(ヒドロキシメチル)チアゾール-2(3H)-
イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

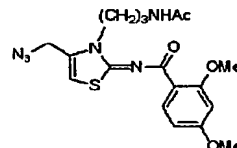
[化134]



上記(1)で得た臭化水素酸塩をフリー化したエステル化
化合物(10g)のテトラヒドロフラン(300ml)の溶液
に、水素化ホウ素リチウム(2.0g)を添加し、窒素雰
囲気下、室温において一晩攪拌した。反応混合物に氷冷
下10%クエン酸水を加え過剰の水素化ホウ素リチウム
をつぶした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和
食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧
留去し標題化合物(8.3g)を得た。

[0212] (3) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-
(アジドメチル)チアゾール-2(3H)-イリ
デン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

[化135]



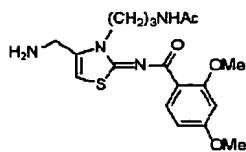
上記(2)で得た化合物(3.45g)とトリエチルアミン
(976mg)をDMF(35ml)に溶解し、氷冷下塩化
メタンスルホニル(0.75ml)を滴下した。同温にお
いて1時間攪拌後、反応混合物にアジ化ナトリウム(6
27mg)を添加しさらに2時間攪拌した。反応混合物
に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩
水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ク
ロロホルム-メタノール(98:2)]で精製し、標題化

107

合物(3.48g)を油状物として得た。

【0213】 (4) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(アミノエチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

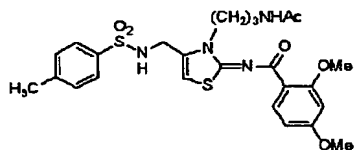
【化136】



上記(3)で得た化合物(2.3g)のエタノール(46ml)の溶液に、10%パラジウム/炭素触媒(230mg)を加え常圧において水素添加した。4時間後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を10%クエン酸水溶液に溶かし、クロロホルムで洗浄後、水層をアンモニア水で塩基性としクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(3.48g)を油状物として得た。

【0214】 (5) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-([(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)メチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

【化137】



上記(4)で得た化合物(200mg)とトリエチルアミン(100mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し窒素雰囲気下、室温において塩化p-トルエンスルホン(117mg)を添加した。2時間後、反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:32)]で精製し、標題化合物(240mg)をアモルファスとして得た。

LC/MS: m/z = 547 (MH⁺)、保持時間3.43min(条件A)

実施例474~542

実施例321、373、382、402、409、411、427、417、429、430または446と同様の方法により、表31に示される化合物を得た。

【0215】表31(その1)

108

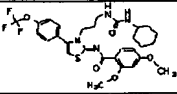
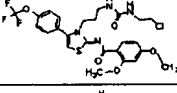
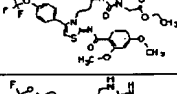
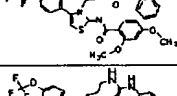
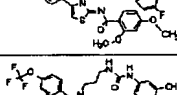
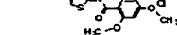
実施例 番号	構造	Exact #S	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
474		553	554	A	3.84	382
475		587	588	A	3.85	382
476		583	584	A	4.03	382
477		588	589	A	3.43	382
478		616	618	B	2.78	382
479		642	642	A	2.98	382
480		585	588	A	4.17	382

【0216】表31(その2)

実施例 番号	構造	Exact #S	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
481		492	493	A	3.99	373
482		566	567	A	3.39	382
483		626	629	A	4.18	402
484		652	653	A	3.76	402
485		580	581	A	4.05	402
486		608	609	B	2.85	402

【0217】表31(その3)

109

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
487		606	607	B	2.48	402
488		586	587	A	3.88	402
489		610	611	A	3.84	402
490		600	601	A	4.16	402
491		618	619	A	4.16	402
492		648	649	B	2.14	402

【0218】表3 1(その4)

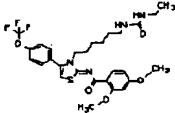
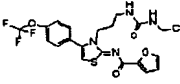
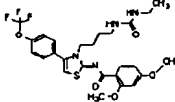
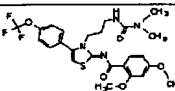
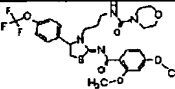
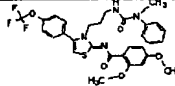
実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
493		614	615	A	4.11	402
494		668	669	A	4.06	402
495		630	631	A	4.05	402
496		480	481	A	3.88	402
497		482	483	A	4.00	402
498		498	499	A	3.63	402

【0219】表3 1(その5)

110

実施例 番号	構造	Exact m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例	
499		510	511	A	4.13	402
500		511	512	A	4.01	402
501		500	501	A	3.59	402
502		522	523	B	2.87	402
503		638	639	A	3.78	402
504		580	581	A	3.84	402

【0220】第3 1表(その6)

実施例 番号	構造	Exact m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例	
505		594	595	A	3.91	402
506		482	483	A	4.10	402
507		568	569	A	3.78	402
508		552	553	A	3.72	373
509		594	595	A	3.71	373
510		614	615	A	4.14	373

【0221】表3 1(その7)

111

実施例 番号	構造	Exact MS	n/z	分析法	保留時間 (分)	参考 実施例
511		595	598	A	3.29	409
512		621	622	A	3.35	409
513		582	583	A	3.70	409
514		568	570	A	3.50	409
515		582	584	A	3.27	411

【0222】表3 1 (その8)

実施例 番号	構造	Exact MS	n/z	分析法	保留時間 (分)	参考 実施例
516		599	540	A	3.83	411
517		587	588	A	3.75	411
518		525	526	A	3.48	321
519		611	612	A	3.83	411
520		581	582	A	2.80	411

【0223】表3 1 (その9)

112

実施例 番号	構造	Exact MS	n/z	分析法	保留時間 (分)	参考 実施例
521		538	539	A	3.47	417
522		624	625	A	3.71	417
523		588	597	A	3.51	427
524		588	597	A	3.82	417
525		584	595	A	2.79	417
526		582	582	A	2.45	417

10

20 【0224】表3 1 (その10)

実施例 番号	構造	Exact MS	n/z	分析法	保留時間 (分)	参考 実施例
527		609	610	A	3.26	417
528		580	581	A	2.82	417
529		588	597	A	3.58	417
530		588	597	A	3.55	417
531		538	540	A	3.52	427

30

40

【0225】表3 1 (その11)

113

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
532		583	584	A	3.55	427
533		553	554	A	3.58	427
534		523	524	A	3.38	429
535		591	592	A	3.70	429
538		572	574	A	4.09	430
537		529	530	A	4.15	449

[0226] 表3 1 (その1 2)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	参考 実施例
538		523	534	B	2.75	448
539		512	514	B	2.09	448
540		554	555	B	3.21	448
541		479	480	B	2.71	448
542		508	509	B	2.89	448

[0227] 表3 1 (その1 3)

114

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
543		608	609	A	3.08
544		592	593	A	3.59
545		598	597	A	3.54
546		637	638	A	3.41
547		618	611	A	3.57
548		582	583	A	3.61

[0228] 表3 1 (その1 4)

実施例 番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
549		598	597	A	3.87
550		637	638	A	2.94
551		553	554	A	3.81
552		479	480	B	2.88
553		479	480	A	4.11
554		609	610	B	2.98

[0229] 表3 1 (その1 5)

115

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
555		498	498	A	3.69
556		521	522	B	3.91
557		541	542	A	4.12
558		565.0	567	A	4.19
559		508		A	3.67
560		541	542	A	4.09

【0230】表3 1 (その16)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
561		527	528	B	2.92
562		491	492	A	4.1
563		493	494	A	4.11
564		541	542	A	4.11
565		509	510	A	2.89
566		538	539	A	4.11

【0231】表3 1 (その17)

116

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
567		568	567	B	3.17
568		552	553	B	3.06
569		580	581	B	2.38
570		523	524	A	3.96
571		427	428	A	3.25
572		431	432	A	3.38

【0232】表3 1 (その18)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
573		441	442	A	3.22
574		467	468	A	2.69
575		513	514	A	4.09
576		522	523	A	3.43
577		522	523	A	3.53
578		464	465	A	3.4

【0233】表3 1 (その19)

117

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
580		494	490	A	1.48
581		494	496	A	1.66
582		498	499	B	2.33
583		498	499	B	1.45
584		478	470	B	1.66
585		478	480	B	2.7

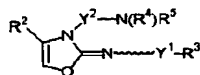
【0234】表31 (その20)

実施例番号	構造	Exact MS	m/z	分析法	保留時間 (min)
586		478	480	A	1.45
587		497	499	A	2.44
588		462	464	A	3.64
589		492	494	A	1.78
590		492	493	A	1.82

【0235】実施例157および480で得られた化合物の結晶を、X線で構造解析したところ(Z)体であることを確認した。Xが酸素原子である化合物(1)の好ましい例を、以下に例示する。

【0236】

【化138】



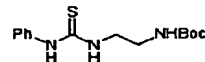
118

R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
4-フエニル	7-ニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	7-ニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-フエニル	7-ニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	7-ニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	1,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	1,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	1,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジH ₂
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	1,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	1,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHCOMeEt
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHCOMeEt
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHCOMeEt
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHec
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHCOMeEt
4-トリフルオロメチルフェニル	4-トリフルオロメチルフェニル	(CH ₂) ₂ ジHCOMeEt

【0237】参考例1

t-ブチル 2-[(アニリノカルボチオイル)アミノ]エチルカルバメート

【化139】



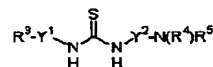
t-ブチル 2-アミノエチルカルバメート(1.76 ml)を含むエタノール(22 ml)溶液にイソチオシアナ酸フェニル(1.5 g)を滴下し、75℃において1時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、n-ヘキサンより結晶化し標題化合物(3.25 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (9H, s), 3.33 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.21-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, brs)

参考例2~24

参考例1と同様の方法により、種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表32に示されるチオウレア化合物を得た。

【0238】表32



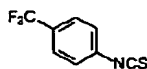
参考例	Y ¹ -R ²	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
2	フェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
3	フェニル	(CH ₂) ₃ NHBoc
4	フェニル	(CH ₂) ₄ NHBoc
5	2-メトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
6	3-メトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
7	4-メトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
8	2,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
9	2,6-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
10	3,4-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
11	3,5-ジメトキシフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
12	2-クロロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
13	4-クロロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
14	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
15	3-ピリジル	(CH ₂) ₂ NHBoc
16	3-ピリジル	(CH ₂) ₂ NHBoc
17	ベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
18	ベンジル	(CH ₂) ₂ NHBoc
19	フェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
20	フェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
21	フェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
22	フェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
23	フェニル	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc
24	フェニル	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc

【0239】 参考例 2 5

t-ブチル 3-[[4-(トリフルオロメチル)アニリノカルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

(1) 4-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート

【化140】

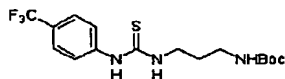


4-(トリフルオロメチル)アニリン(1.34 g)、チオホスゲン(0.73 ml)、炭酸水素ナトリウム(5.1 g)、クロロホルム(70 ml)と水(140 ml)を用い、文献(Burke, T. R., Jr.; Bajwa, B. S.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Strearty, R. A.; Klee, W. A. J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574)に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物(1.62 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.33 (2H, d, J=8.4), 7.62 (2H, d, J=8.4)

【0240】 (2) t-ブチル 3-[[[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化141】



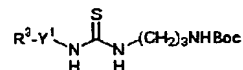
参考例 1 と同様の方法により、4-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート(1.62 g)と t-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメート(1.39 g)を反応させ標題化合物(2.33 g)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (9H, s), 1.74 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4), 7.56-7.68 (4H, m)

【0241】 参考例 2 6 ~ 3 2

参考例 2 5 と同様の方法により、種々のアニリンとチオホスゲンを反応させ、イソチオシアナートとした後、t-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメートを反応させて表 3 3 で示されるチオウレア化合物を得た。

表 3 3



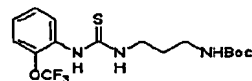
10

参考例	Y ¹ -R ²
26	2-フルオロフェニル
27	3-フルオロフェニル
28	4-フルオロ-2-ニトロフェニル
29	2-メトキシ-2-ニトロフェニル
30	2-プロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル
31	4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル
32	3,4-(メタレンジオキシ)フェニル

【0242】 参考例 3 3

t-ブチル 3-[[[2-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化142】



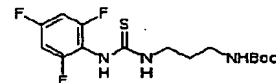
2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.8 g)、トリエチルアミン(2.9 ml)を含むテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、窒素雰囲気下、氷浴中においてチオホスゲン(0.8 ml)を滴下した。その後室温に戻し、2時間攪拌した。反応混合物に t-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメート(1.39 g)を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム]で精製し、標題化合物(2.9 g)を褐色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 1.72 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.78 (1H, t, J=6.4), 7.27-7.54 (6H, m)

【0243】 参考例 3 4

t-ブチル 3-[[[2,4,6-トリフルオロアニリノ]カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化143】



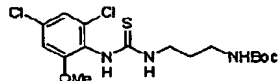
2,4,6-トリフルオロアニリン(1.5 g)を用いて、参考例 3 3 と同様の方法により標題化合物(1.1 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 1.59 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.40 (2H, m), 6.83 (1H, m), 7.24 (2H, t, J=9.0), 7.90 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

50

【0244】 参考例 3 5

t-ブチル 3-[[(2,4ジクロロ-6-メトキシアニリン)カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート
【化144】



2,4-ジクロロ-6-メトキシアニリン(1.0 g)を用いて、参考例 3 3 と同様の方法により標題化合物(9.97 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.33 (9H, s), 1.67 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=2.2), 6.97 (1H, brs), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.2)

【0245】 参考例 3 6

(1) t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメート

【化145】

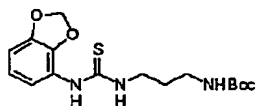


t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(17.4 g)、トリエチルアミン(1.4 ml)、二硫化炭素(30.2 ml)とテトラヒドロフラン(100 ml)を用い、文献(Li, G. Tajima; H., Ohtani, T. J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540)に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物(15.2 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=6.6), 4.64 (1H, brs)

【0246】 (2) t-ブチル -[[(2,3-メチレンジオキシフェニル)カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化146】



ネビルらの文献(Neville, C. F. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259-262)に記載の方法で得られる、2,3-メチレンジオキシフェニルアミン(698 mg)、t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメート(1.1 g)およびジオキサン(10 ml)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。4時間後反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化し、標題化合物(803 mg)を得た。

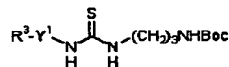
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.71-6.88 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (1H, brs)

【0247】 参考例 3 7 ~ 5 7

参考例 3 6 (2) と同様の方法により、種々のアニリンと t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表 3 4 で示されるチオウレア化合物を得

た。

【0248】 表 3 4

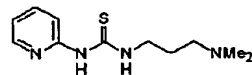


番号例	Y ¹ -R ²
37	2-ヒドロキシフェニル
38	3-ヒドロキシフェニル
39	4-ヒドロキシフェニル
40	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
41	2-メトキシ-4,5-(メチレンジオキシ)フェニル
42	2,4-ジクロロフェニル
43	2,4-ジフルオロフェニル
44	3,4-ジフルオロフェニル
45	4-メチルフェニル
46	4-クロロ-2-メトキシフェニル
47	4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル
48	4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル
49	2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル
50	4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル
51	フェニル
52	3-フェニルプロピル
53	3-ピリジルメチル
54	4-ピリジルメチル
55	8-キノリル
56	5-イソキノリル
57	ベンゼンスルホニル

【0249】 参考例 5 8

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-(2-ピリジル)チオウレア

【化147】



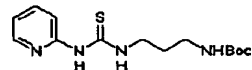
エチル 2-ピリジルジチオカルバメート(600 mg)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.38 ml)とエタノール(6 ml)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流をおこなった。1.5時間後反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物(786 mg)を未精製のオイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.89 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40 (2H, t, J=7.0), 3.76 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=8.3), 6.96 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

【0250】 参考例 5 9

t-ブチル 3-[[(2-ピリジルルアミノ)カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化148】



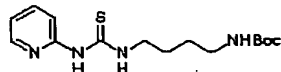
参考例 5 8 と同様にして、エチル 2-ピリジルジチオカルバメート(1.98 g)、t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(1.74 g)を反応させ、n-ヘキサン-ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(2.78 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.84 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.2), 6.97 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.81 (1H, brs)

【0251】参考例60

t-ブチル 4-((2-ピリジルアミノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

【化149】



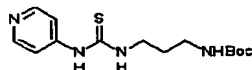
参考例58と同様にして、エチル 2-ピリジルジチオカルバメート(500mg)、t-ブチル 4-アミノプロピルカルバメート(474mg)を反応させ、n-ヘキサン-ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(2.78g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 1.59-1.80 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=8.4), 6.96 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

【0252】参考例61

t-ブチル 3-(((4-ピリジルアミノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

【化150】



ハンセンらの文献(Hansen, E. T.; Peterson, H. J. Synthetic Commun., 1984, 14, 537-546)に記載の方法で得られる、メチル 4-ピリジルジチオカルバメート(350mg)、t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(364mg)を参考例58と同様にして反応させ、標題化合物(2.78g)を得た。

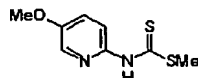
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 (9H, s), 1.78 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.83 (1H, brs), 7.30 (2H, d, J=4.8), 7.97 (1H, brs), 8.52 (2H, d, J=4.8)

【0253】参考例62

t-ブチル 3-(((5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

(1) メチル 5-メトキシ-2-ピリジルジチオカルバメート

【化151】



ロンバルディノの文献(Lombardino, J. G. J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42)に記載の方法で得られる、2-アミノ-5-メトキシピリジン(1.26g)とトリエチルアミン(1.48ml)を含むテトラヒドロフラン(5ml)に二硫化炭素(0.61ml)を滴下した。室温におい

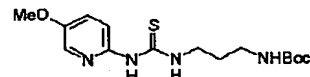
て一晩攪拌の後、反応混合物にジエチルエーテルを加え黄色個体をろ取した。得られた個体(1.7g)を含むメタノール(6ml)の懸濁液にヨウ化メチル(0.35ml)を滴下した。室温において1時間攪拌し、生じた結晶を濾別し、標題化合物(993mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.2, J=3.1), 8.08 (1H, d, J=3.1), 8.44 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

【0254】(2) t-ブチル 3-(((5-メトキシ-2-

10-ピリジル)アミノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

【化152】



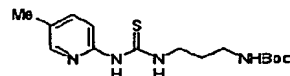
参考例58と同様の方法により、メチル 5-メトキシ-2-ピリジルジチオカルバメート(950mg)とt-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(772mg)を反応させ、n-ヘキサン-エタノールより結晶化し、標題化合物(1.51g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.79-3.85 (5H, m), 5.05 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J=8.8), 7.26 (1H, dd, J=8.8, J=2.8), 7.88 (1H, d, J=2.8), 8.27 (1H, brs), 11.53 (1H, brs)

【0255】参考例63

t-ブチル 3-(((5-メチル-2-ピリジル)アミノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

【化153】



参考例62と同様の方法により、5-メチル-2-アミノピリジン(4g)を用いて反応を行い、標題化合物(1.47g)を得た。

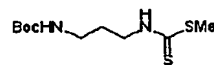
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J=7.3), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m), 11.70 (1H, brs)

【0256】参考例64

t-ブチル 3-(((3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

(1) t-ブチル 3-(((メチルスルファニル)カルボチオイル)アミノ}プロピルカルバメート

【化154】



t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(6g)とトリエチルアミン(5.03ml)を含むテトラヒドロフラン(10ml)に二硫化炭素(2.07ml)を滴下し、室温において2.5時間攪拌した。反応混合物に、ヨウ

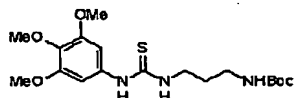
化メチル(2.14ml)を滴下し、室温において0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(11g)を未精製のオイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 1.78 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.80 (1H, br s), 8.30 (1H, brs)

(2) t-ブチル 3-[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【0257】

【化155】



t-ブチル 3-[(メチルスルファモイル)カルボチオニル]アミノ]プロピルカルバメート(3g)、3,4,5-トリメトキシアニリン(2.07g)とキシレン(20ml)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。9時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-酢酸エチル(19:1)]で精製し、標題化合物(1.46g)を得た。

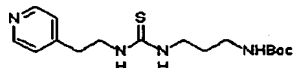
アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.79 (1H, brs), 6.48 (2H, s), 7.09 (1H, brs), 7.62 (1H, brs)

【0258】参考例65

t-ブチル 3-[(2-(4-ビルジル)エチル)アミノ]カルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート

【化156】



t-ブチル 3-[(メチルスルファモイル)カルボチオニル]アミノ]プロピルカルバメート(1g)、4-(2-アミノエチル)ピリジン(462mg)とエタノール(10ml)を用いて参考例64と同様に反応させ標題化合物(977mg)を得た。

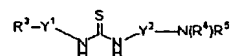
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=5.6), 7.19 (1H, m), 8.43 (2H, d, J=5.6)

参考例66~80および93

参考例1と同様の方法により種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表35に示されるチオウレアを合成した。

【0259】表35

【化157】



参考例番号	R ¹ -Y ¹	[² -H(R ⁴)B] ⁶
85	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
86	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₂ NHBoc
87	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₄ NHBoc
88	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₅ NHBoc
89	4-フルオロフェニル	(CH ₂) ₆ NHBoc
90	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
91	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₃ NHBoc
92	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₄ NHBoc
93	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₅ NHBoc
94	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₆ NHBoc
95	3,4-メチレンジオキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
96	2-フロイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
97	4-クロロ-2-メトキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
98	4-フルオロベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
99	4-メトキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc
80	ジフェニルメチル	(CH ₂) ₂ NHBoc
93	2,4-ジメトキシベンゾイル	(CH ₂) ₂ NHBoc

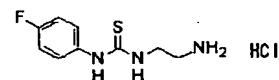
【0260】参考例81~92

参考例36(2)と同様の方法により種々のアミン化合物とt-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表36に示されるチオウレアを合成した。

参考例93

N-(2-アミノエチル)-N'-(4-フルオロフェニル)チオウレア 塩酸塩

【化158】

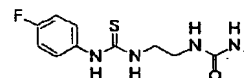


t-ブチル 2-[(フルオロアニリノ)カルボチオイル]アミノ]エチルカルバメート(4.27g)に4N 塩酸-ジオキササン(30ml)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣にトルエンを加え減圧下溶媒を留去して表題化合物(3.4g)を得た。

¹H-NMR (d-DMSO): δ 3.01 (2H, m), 3.78 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.98 (2H, br), 8.08 (1H, t, J=5.8), 10.12 (1H, br)

【0261】

【化159】



N-[2-[[[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボチオイル]アミノ]エチル]-N'-メチルウレア

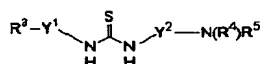
N-(2-アミノエチル)-N'-(4-フルオロフェニル)チオウレア 塩酸塩(3.4g)、トリエチルアミン(5ml)、テトラヒドロフラン(50ml)の混合液中へメチルイソシアネート(1.01g)を加え室温で終夜攪拌を行

った。減圧下溶媒を留去した。残渣へ水および酢酸エチルを加え抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。分液後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行った。結晶として表題化合物(3.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.73 (3H, δ , $J=4.9$), 3.39 (2H, m), 3.73 (2H, m), 4.39 (1H, br), 4.84 (1H, m), 7.00 (1H, br), 7.12 (2H, dd, $J=8.7$, $J=2.3$), 7.24 (2H, m), 7.52 (1H, br)

【0262】表36

【化160】



化合物番号	Y^1	$\text{Y}^2-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$
81	2-メトキシ-4-メチルフェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
82	4-(メチルチオ)フェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
83	4-(メチルスルホニル)フェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
84	4-(メチルホリノ)フェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
85	4-(ジメチルアミノ)フェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
86	2-ピリミジニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
87	2-チアゾリル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
88	5-インドリル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
89	4-(2-イミダゾリル)フェニル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
90	2,4-ジメチルベンジル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
91	4-クロロベンジル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$
92	4-クロロ-2-メトキシベンジル	$(\text{CH}_2)_3\text{Hiboc}$

【0263】薬理試験

試験例1

ラット肺膜を用いた化合物のレセプター結合評価試験
スガサワ等の文献(Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252(1997))記載の方法に従いおこなった。

【0264】ラット肺膜の調製

SD系雄性ラット(供試時7週令、日本チャールズリバー)摘出肺から気管および血管を除去、細断し、氷冷トリス-生理食塩水緩衝液(10mMトリス塩酸-154mM塩化ナトリウム、pH7.4)で洗浄した。これをホモジナイズ用緩衝液(1mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、1mM 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンフルオリド(AEBSF)、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ アプロチニン、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン)を含むトリス-生理食塩水緩衝液中で氷冷しつつヒスコトロンでホモジナイズした(最高速度:1分)。低速遠心(1500×g、

20分、4℃)後の上清を超遠心(100000×g、20分、4℃)し、ペレットをトリス-生理食塩水緩衝液に懸濁し、-80℃で保存した。タンパク濃度はウシ血清アルブミン(BSA)をスタンダードにしてBio-Rad社製プロテインアッセイキットで測定した。

【0265】リガンド結合試験

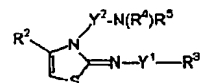
タンパク非吸着性丸底96穴アッセイプレート(岩城硝子社より購入)の各ウェルに1nM $[\text{I}^{25}]$ -ヨードシアノピンドロール(アマシヤム社より購入)、 $10\mu\text{M}$ セロトニン、 $20\mu\text{M}$ dl-プロプラノール、 $10\mu\text{M}$ フェントラミン、1.1mMアスコルビン酸および $100\mu\text{g}$ 肺膜を含むトリス-生理食塩水緩衝液 $200\mu\text{l}$ を添加し、ピペティングして混合したのち、37℃で30分間インキュベートした。試験化合物は100%ジメチルスルホキシド溶液に溶解し、 $2\mu\text{l}$ (最終DMSO濃度:1%)添加した。また、非特異的結合量を求めるために試験化合物の代わりに、最終濃度 $100\mu\text{M}$ のL-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドを添加した。この間、マルチスクリーンプレート(96穴Bグラスファイバー、ミリポアCat. No. MA FB NOB10)に0.3%ポリエチレンイミン(PEI)/トリス-生理食塩水緩衝液を $100\mu\text{l}$ 添加して30分以上インキュベートした。吸引濾過洗浄(200μl氷冷トリス-生理食塩水緩衝液を添加して吸引)し、96穴アッセイプレート上の反応液をマルチスクリーンプレート上で4回吸引濾過洗浄した。マルチスクリーンプレート底部のBグラスファイバー濾紙を打ち抜き、濾紙上にトラップされた $[\text{I}^{25}]$ -ヨードシアノピンドロールのγ線量を測定し、これを結合量とした。DMSO(最終濃度:1%)存在下の結合量を総結合量とし、 $100\mu\text{M}$ L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミド存在下の結合量を非特異的結合量とした。総結合量から非特異的結合量を差し引いた値が特異的結合量である。化合物の結合活性は下記式にしたがって算出される、試験化合物が、 $[\text{I}^{25}]$ -ヨードシアノピンドロールのラット肺膜SMB Sへの特異的結合を抑制する割合で示した。

【0266】

$$\text{試験化合物の結合活性(\%)} = \left\{ 1 - \frac{(\text{試験化合物存在下の結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{総結合量} - \text{非特異的結合量})} \right\} \times 100$$

その結果を表37～表45に示す。

表37



実施例化合物の結合活性(試験濃度 $30\mu\text{M}$)

【0267】

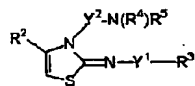
129

実施例	R ²	γ ¹ -R ³	γ ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (20 μM)
1	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	81.3
9	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	79.0
11	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	88.1
12	7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	73.5
15	7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	79.6
18	7a-2	2,4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	86.2
21	7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	71.0
23	7a-2	2-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	43.4
27	7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	38.7
28	7a-2	γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	91.9
35	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	90.3
38	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	110.3
44	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	75.4
45	4-γ ¹ DE7a-2	3,4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	102.7
47	4-γ ¹ DE7a-2	5-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	100.5
49	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	101.9

【0268】表 3 8

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

【化161】

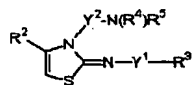


実施例	R ²	γ ¹ -R ³	γ ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μM)
52	4-γ ¹ DE7a-2	2-(4-γ ¹ DE7a-2)	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	74.9
54	3,4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	47.7
65	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	88.3
69	3,4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	102.7
76	3,4-γ ¹ DE7a-2	2-(4-γ ¹ DE7a-2)	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	58.4
78	3,4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	118.9
101	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	84.1
108	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	114.4
109	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	107.2
113	4-γ ¹ DE7a-2	4-(4-γ ¹ DE7a-2)	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	85.6
118	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	94.0
124	4-γ ¹ DE7a-2	2-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	67.8
134	4-γ ¹ DE7a-2	γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	69.2
135	4-(4-γ ¹ DE7a-2)	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	80.1

【0269】表 3 9

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

【化162】



130

実施例	R ²	γ ¹ -R ³	γ ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μM)
137	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	63.1
138	4-(4-γ ¹ DE7a-2)	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	91.3
145	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	56.5
152	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	78.5
153	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	89.7
154	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	6.0
158	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	84.7
164	3,4-γ ¹ DE7a-2	2-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	61.4
167	4-γ ¹ DE7a-2	4-γ ¹ DE7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	58.2
169	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	58.8
172	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	15.3
173	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	56.7
176	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	75.2
178	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	82.2
181	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	108.0
185	4-γ ¹ DE7a-2	7a-2	(CH ₃) ₂ γ ¹ H ₂	13.9

【0270】表 4 0

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

30

40

50

131

実施例番号	構造	結合活性
543		72.3
544		89.7
545		86.0
546		72.1
547		87.3
548		69.8
549		80.9
550		99.2

【0271】表 4 1

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

132

実施例番号	構造	結合活性
551		104.8
552		81.8
553		64.1
554		90.8
555		73.5
556		65.5
557		72.9
558		90.3

【0272】表 4 2

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

133

実施例番号	構造	結合活性
559		98.2
560		88.3
561		93.4
562		92.7
563		93.5
564		98.5
565		88.6
566		93.2

【0273】表 4 3

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

134

実施例番号	構造	結合活性
566		78.4
567		83.5
568		52.9
569		51.4
570		77.3
571		50.8
572		53.1
573		54.9

【0274】表 4 4

30 実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

40

50

135

実施例番号	構造	結合活性
574		78.8
575		93.9
576		86.3
578		69.5
579		54.5
580		96.8
581		97.2
582		76.4

【0275】表45

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

136

実施例番号	構造	結合活性
583		70.1
584		102.8
585		87.5
586		88.6
587		81.6
588		75.3
589		84.2
590		72.0

【0276】試験例2

- 30 モルモット遅発型喘息モデルにおける化合物の評価
 実施例1で得た化合物を用いて評価試験を行った。Hartley系雄性モルモット(日本エスエルシーより購入)を入荷後予備飼育を約1週間した後、2%(w/v)卵白アルブミン(OA)生理食塩水を超音波式ネブライザー(OMRON NE-U12、条件:霧化量最大、風量最大)を用いて、プラスチックボックス(4匹/ボックス)内にて5分間吸入暴露させ、感作した(day0)。同様の操作を7日目に行った。14日目または15日目に1匹ずつ、2%OAを5分間吸入させ反応を惹起させた(チャレンジ)。
- 40 このチャレンジの1時間前に抗ヒスタミン剤のマレイン酸ピラミン(生理食塩水に溶解、10mg/2ml/kg)を腹腔内投与した。試験化合物は0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し抗原チャレンジの2時間前および6時間後の2回、100mg/5ml/kg腹腔内投与した。コントロール群には同様に0.5%MCを投与した。呼吸機能の測定、解析はハトソンらの方法(Penny A. Hutson et al. Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557)に準じて行った。抗原チャレンジ前(薬物投与前)および抗原チャレンジ5分、3、17、20時間後に呼吸機能を測定し、波形をMacLab Chart v3.4(AD
- 50

Instruments)を用いて取り込み、後刻これを用いて解析した。特異的気道抵抗(specific airway conductance; sGaw)を算出し、これを指標に呼吸機能の改善の程度を評価した。結果を表46に示す。

【0277】表46

	sGawの変化率	
	5分	20時間
コントロール群	-45.1±5.8%	-36.7±4.6%
実施例1の化合物	-33.8±6.8%	-14.2±15.0%

上記表46に示すように、コントロール群において抗原チャレンジ5分後にsGawの有意な低下が認められ(即時型喘息反応: IAR)、17および20時間後にもsGawの有意な低下が認められた(遅発型喘息反応: LAR)。反応惹起直後に起こるIARにおいて、試験化合物は抑制傾向を示した。LARの発現している20時間値において、試験化合物はLARを抑制傾向を示した(sGawの変化率は、コントロール群: -36.7±4.6%、試験化合物群: -14.2±15.0%で、約60%の抑制となった)。

【0278】試験例3

モルモット気道内白血球浸潤モデルにおける化合物の評価

感作、チャレンジ、マレイン酸ピラミンおよび薬物の

	総細胞数 ($\times 10^3$)	好酸球数 ($\times 10^3$)	リンパ球数 ($\times 10^3$)
食塩水投与群	53.6±4.6	7.3±3.2	1.3±0.3
コントロール群	102.1±19.1	38.1±13.1	3.6±1.1
例1の化合物	62.1±8.6	13.8±5.1	2.0±0.6

上記表41に示されるように、総細胞数に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は総細胞数を82%抑制した。好酸球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は好酸球数を79%抑制した。リンパ球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群はリンパ球数を70%抑制した。

【0280】試験例4

試験例1と同様の方法により、合成化合物のラット肺膜を用いたレセプター結合評価試験を行った。その結果を表48～51に示す。

表48

投与は試験例2と同じ方法で行った。気管支肺胞洗浄液(BALF)回収は、チャレンジの24時間後に行った。すなわちペントバルビタール(50mg/ml)を0.5ml/匹、腹腔内投与して麻酔をかけ、十分麻酔のかかったところで開腹し、腹部下降腹大動脈を切断して放血致死させた。横隔膜を切開し、次いで頸部を切開して気管を露呈させ、気管切開後カニューレを挿入し、5mlシリンジを使用して冰冷生理食塩水を5ml注入した。注入後、同一回収液を用いて注入と吸引を3回繰り返した後、ステンレスメッシュで濾過後氷上のチューブに回収した。これを2回行い、回収液を同一チューブに回収した(回収液量が7ml未満のはデータとして採用しない)。回収後、目測で回収量を読み取った後に1500rpm、4℃、3分間遠心後上清を捨て、低張溶血処理を行った。1500rpm、4℃、3分間遠心後上清を捨て、0.5%BSAを含むリン酸緩衝液(PBS(-))1mlに細胞を懸濁させた。この懸濁液を用いて自動白血球数測定装置で総細胞数を測定した。測定後、サイトスピンを用いてスライド標本作製し、Diff Quick染色キットを用いて染色した。塗抹スライドを光学顕微鏡で観察し、300細胞中の好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球を測定した。その結果を表47に示す。

【0279】表47

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)	
実施例番号	結合活性(30μM)
214	99
215	109
216	112
220	101
221	79
222	88
239	60
245	96
246	80
250	98
251	61
257	110
260	99
284	77
285	35
288	34
290	98
291	68
295	18
297	75
298	101

【0281】表49

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)	
実施例番号	結合活性(30μM)
299	93
302	27
303	23
305	13
307	48
309	100
311	95
312	112
315	115
316	102
329	76
335	101
342	56
343	107
344	101
349	100
355	89
357	86
359	82
361	88
362	117
373	90
383	84
384	107
402	79
409	89
411	118
417	118

【0283】表51

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)	
実施例番号	結合活性(30μM)
491	42
493	10
492	85
494	97
494	65
495	80
508	102
509	103
520	99
521	74
523	78
531	32
534	87
535	108
536	67

10

【発明の効果】本発明の5員環化合物もしくはその塩、またはそれらのプロドラッグは、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって、各種炎症の治療に有用である。

【0284】

【0282】表50

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)	
実施例番号	結合活性(30μM)
427	100
429	103
430	89
368	100
390	120
393	80
396	114
398	37
404	109
405	115
408	121
413	95
423	113
428	103
431	95
440	97
473	33
432	42
435	93
437	106
441	61
444	99
447	89
448	77
449	71
452	84
454	38
458	87

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード* (参考)
A 6 1 K	31/506	A 6 1 K	31/506
	31/5375		31/5375
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
	37/02		37/02
	37/08		37/08
	43/00		43/00
	1 0 5		1 0 5
C 0 7 D	277/42	C 0 7 D	277/42
	417/14		417/14
// C 0 7 D	417/04		417/04
	417/12		417/12
(72) 発明者	安德 富士雄	F ターム (参考)	4C033 AD09 AD13 AD20
	大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住		4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62
	友製薬株式会社内		CC75 CC81 CC92 DD12 DD15
(72) 発明者	菅沢 敏成		DD25 DD29 DD34 DD62 EE01
	大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住		4C086 AA01 AA02 BC73 BC82 GA02
	友製薬株式会社内		GA04 GA07 GA08 GA10 GA12
(72) 発明者	川上 肇		MA01 MA04 ZB07 ZB11 ZB13
	大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住		ZB21
	友製薬株式会社内		